



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**



KARLIENNE HOZANA DA SILVA PEREIRA OLIVEIRA

HIPERLIPEMIAS: UMA ABORDAGEM PARA O DIAGNÓSTICO

João Pessoa/PB
2014

KARLIENNE HOZANA DA SILVA PEREIRA OLIVEIRA

HIPERLIPEMIAS: UMA ABORDAGEM PARA O DIAGNÓSTICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do
Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da
Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título
de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. João Vianney Pereira

KARLIENNE HOZANA DA SILVA PEREIRA OLIVEIRA

HIPERLIPEMIAS: UMA ABORDAGEM PARA O DIAGNÓSTICO

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em ____/____/____

Banca examinadora

Prof. Dr. João Vianney Pereira (Orientador)

Prof. Dr. Adalberto Coelho da Costa (Examinador)

Prof^a. Msc. Alba Francinete Coiaffo Costa (Examinador)

O48h Oliveira, Karlienne Hozana da Silva Pereira.

Hiperlipemias: uma abordagem para o diagnóstico / Karlienne Hozana da Silva Pereira Oliveira. - - João Pessoa: [s.n.], 2014.

86f.: il. –

Orientador: João Vianney Pereira.

Monografia (graduação) – UFPB/CCS.

Ao Deus que me concedeu o dom da Vida, à
meus pais e irmãos por todo investimento,
carinho e amor.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer a Deus que me concedeu o dom da vida, me deu forças e esteve sempre comigo ajudando-me em tudo.

A toda a minha família em especial aos meus pais (Carlos e Eliene) que renunciaram seus sonhos para que eu realizasse os meus. Paiinho devo-lhe eterna gratidão, o senhor é o melhor pai do mundo. Mainha, minha companheira, amiga, renunciou tantas coisas por nós, meu muito obrigado. Espero recompensá-los de alguma forma.

Meus irmãos (Carlos Junior e José neto), pelo carinho e incentivo, amo vocês, são meus orgulhos.

Meu noivo (Alysson Ismaías), sou grata a Deus por sua vida, obrigada por toda paciência, te amo.

Ao meu orientador professor Dr. João Vianney Pereira pelo apoio e dedicação durante a orientação deste trabalho.

A todos os professores da graduação, pela grande parcela dada a nossa formação, além de professores foram grandes amigos.

A minha turma de graduação, pois com o apoio destes nossos desafios se tornaram menos árduo e difícil. De modo especial estendo esse agradecimento a Amanda Damasceno, Andreza Barbosa, Maria Alice, Fernanda Sobrinho, Izak Ribeiro, Roseana Ramos e Stephane Fernandes, Jakqueline Iris, Elida Vieira, Ayala Nara, Laiane Caline e Eugenia Abrantes, vocês não foram apenas amigos mais verdadeiros irmãos.

A Universidade Federal da Paraíba que me abriu as portas da graduação.

Enfim quero agradecer a todos que participaram direta ou indiretamente no meu processo de formação. Foi por tudo isso que eu venci. Obrigada!

“Por vezes sentimos que aquilo que
fazemos, não é senão uma gota de água no mar.
Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

Madre Teresa de Calcuta

RESUMO

As hiperlipemias são caracterizadas por um conjunto de alterações metabólicas, que ocorrem quando os níveis de lipídeos circulantes estão altos, como consequência do aumento na ingestão de gorduras ou por uma produção excessiva do próprio organismo. De maneira geral as hiperlipemias são consideradas um problema relevante de saúde pública, pois estão diretamente relacionadas a problemas cardiovasculares, destacando-se o acidente vascular cerebral e a doença aterosclerótica coronariana, revertendo-se em custos para a assistência médica. Existem dois fatores importantes que estão ligados à predisposição do aumento dos lipídeos, os modificáveis, que incluem sedentarismo, tabagismo e algumas doenças como a diabetes e a hipertensão arterial, e os não modificáveis, tais como idade, sexo e também características hereditárias. Visto que esta doença está acompanhada frequentemente de complicações cardiovasculares como hipertensão, diabetes e aterosclerose devido ao acúmulo de lipoproteínas nos vasos quando estas se encontram em concentrações elevadas. Portanto o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura fazendo uma abordagem das principais doenças envolvidas, demonstrando a importância do diagnóstico, monitoramento e tratamento, realizando a análise de novas metodologias, que visam prevenir ou retardar complicações das hiperlipemias.

Palavras-chave: Hiperlipemias. Lipoproteínas. Diagnóstico das hiperlipemias.

ABSTRACT

Hyperlipemias are characterized by a number of metabolic changes that occur when the levels of circulating lipids are high as a consequence of the increase in fat intake or overproduction of the body itself. In general the hyperlipemias are considered an important public health problem, because they are directly related to cardiovascular problems, highlighting cerebral and coronary atherosclerotic disease, reversing in costs for medical vascular accident. There are two important factors that are linked to the predisposition of increased lipids, modifiable, including physical inactivity, smoking and some diseases such as diabetes and hypertension, and non-modifiable, such as age, sex, and also hereditary characteristics. Since this disease is often accompanied by cardiovascular complications such as hypertension, diabetes and atherosclerosis due to accumulation of lipoproteins in the vessels when they are in high concentrations. Therefore the objective of this study is to perform a literature review approach making a major disease involved, demonstrating the importance of diagnosis, monitoring and treatment, performing the analysis of new methodologies, to prevent or delay complications of Hyperlipemias.

Keywords: Hyperlipidemia. Lipoproteins. Diagnosis of hyperlipidemia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura das partículas de lipoproteínas

Figura 2: metabolismo intravascular dos quilomícrons

Figura 3: Metabolismo intravascular das VLDL

Figura 4: Metabolismo intravascular das LDL

Figura 5: Metabolismo intravascular das HDL

Figura 6: Formação da placa de aterosclerose

Figura 7: Manifestações da hipercolesterolemia familiar

Figura 8: Manifestações das hipertrigliceridemias primárias

Figura 9: Esquema de determinação do colesterol pelo método oxidase/ peroxidase

Figura 10: Determinação do glicerol por condensação com formação resultante de Lutidina

Figura 11: Determinação do glicerol através de reações químicas enzimáticas envolvendo a glicerol quinase, piruvato-quinase e Lactato-desidrogenase

Figura 12: Esquema de determinação do triglicerídeos pelo enzimático-colorimétrico

Figura 13: Esquema comparativo da determinação lipoproteínas por ultracentrifugação

Figura 14: Separação eletroforética das lipoproteínas em acetato de celulose

Figura 15: Separação eletroforética das lipoproteínas em gel de poliacrilamida

Figura 16: Determinação de HDL-c através do método direto com precipitação.

Figura 17: Determinações envolvidas para a estimativa do colesterol LDL através da fórmula de Friedewald

Figura 18: Esquema comparativo dos métodos de nefelometria e turbidimetria

Figura 19: Representação esquemática de um biossensor

Figura 20: (a) Ponto de teste rápido (b) esquema interno de ponto de teste rápido

Figura 21: Hiperlipemia tipo I-Diagnostico laboratorial

Figura 22: Hiperlipemia tipo IIa-Diagnostico laboratorial

Figura 23: Hiperlipemia tipo IIba-Diagnostico laboratorial (HL combinada)

Figura 24: Hiperlipemia tipo III-Diagnostico laboratorial (Beta Larga)

Figura 25: Hiperlipemia tipo IV-Diagnostico laboratorial (Hipertrigliceridemia Mixta)

Figura 26: Hiperlipemia tipo V- Diagnostico laboratorial (Hipertrigliceridemia Mista)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores referenciais do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Características e classificação das lipoproteínas plasmáticas segundo densidade e migração eletroforética

Quadro 2: Principais apoproteínas e características

Quadro 3: Causas Genéticas de hiperlipemia

Quadro 4: Características genotípicas e fenotípicas da hiperlipemia primária

Quadro 5: Principais causas de hiperlipemia secundária

Quando 6: Recomendações dietéticas para portadores de hipercolesterolemia

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

Acetil-CoA: acetilcoenzima A

AG: Ácidos graxos

AGL: ácidos graxos livres

Apo : apoproteína

Apo (a*): apoproteína (a*)

ApoA: apoproteína A

ApoB: apoproteína B

ApoC: apoproteína C

ApoD: apoproteína D

ApoE: apoproteína E

AT₁: receptor de angiotensina tipo 1

AVC: acidente vascular cerebral

CCS: Centro de Ciências da Saúde

CETP: proteína de transferência de ésteres de colesterol

CL: colesterol

CT : colesterol total

DCV_s : doenças cardiovasculares

DM : Diabetes mellitus

HCF: Hiperlipidemia combinada familiar

HDL: lipoproteína de alta densidade

HDL-c: colesterol das lipoproteínas de alta densidade

HL: hiperlipemias

HMG-CoA redutase: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase

IDL: lipoproteínas de densidade intermediária

LCAT: lecitina-colesterol-acil-transferase

LD: lactato-desidrogenase

LDL: lipoproteína de baixa densidade

LDL-c: colesterol das lipoproteínas de baixa densidade

LDL-R: receptor de LDL

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

Lp: lipoproteínas

Lp(a*): lipoproteína (a*)

LPI: Índice Lipídico Pentavalente

LPL: Lipoproteína lipase

LTl: Índice Lipídico Tetraavalente

MEDLINE: National Library of Medicine – Estados Unidos

MTP : microsomal Transfer Protein

OMS: Organização Mundial da Saúde

PPAR: peroxime Proliferator Activator Receptor

PCR: reação em cadeia da polimerase

PEG: polietilenoglicol

SBEM: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

SCIELOS: Scientific Electronic Library

SR-BI: receptor de depuração da classe B tipo I

SREBP-1c : sterol regulatory element binding protein

SUS: Sistema Único de Saúde

TG: triglicerídeos

t-PA : ativador tecidual do plasminogênio

UFPB: Universidade Federal da Paraíba

VLDL: lipoproteínas de muito baixa densidade

EDTA: ácido etilenodiamino tetra-acético

DNA: ácido desoxirribonucleico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
2 OBJETIVO	20
2.1 OBJETIVO GERAL	20
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
3 METODOLOGIA DA PESQUISA.....	21
3.1 LEVANTAMENTOS DE DADOS.....	21
3.2 ANÁLISE DE DADOS	21
4 REFERENCIAL TEÓRICO.....	22
4.1 Lipídeos plasmáticos	22
4.1.1 Colesterol	22
4.1.2 Triglicerídeos	23
4.1.3 Ácidos graxos (AG)	23
4.2 LIPOPROTEÍNAS (LP).....	24
4.2.1 Apoproteínas (Apo).....	26
4.3 METABOLISMOS DOS LIPÍDEOS.....	27
4.3.1 Ciclo exógeno.....	27
4.3.1.1 Metabolismo intravascular dos quilomícrons.....	27
4.3.2 Ciclo endógeno.....	28
4.3.2.1 Metabolismo intravascular das VLDL	28
4.3.2.2 Metabolismo intravascular das LDL	29
4.3.2.3 Metabolismo intravascular das HDL.....	31
4.4 HIPERLIPEMIA (HL)	32
4.4.1 Hiperlipemias primária e secundária.....	33
4.4.1.1 Classificação das hiperlipemias.....	35
4.4.1.1.1 Hiperlipemia tipo I	36
4.4.1.1.2 Hiperlipemia tipo IIa	36
4.4.1.1.3 Hiperlipemia tipo IIb	36
4.4.1.1.4 Hiperlipemia tipo III.....	37
4.4.1.1.5 Hiperlipemia tipo IV	37
4.4.1.1.6 Hiperlipemia tipo V.....	38
4.5 DOENÇAS ASSOCIADAS ÀS HIPERLIPEMIAS.....	38
4.5.1 Aterosclerose (AT).....	38

4.5.2 Hipertensão arterial	40
4.5.3 Diabetes.....	41
4.5.4 Pancreatite	43
4.6 DIAGNÓSTICO.....	43
4.6.1 Histórico Individual.....	44
4.6.2 Histórico familiar de dislipidemia e as doenças cardiovasculares	44
4.6.3 Fatores de risco associados	44
4.6.4 Doenças associadas	44
4.6.5 Associação de fármacos	45
4.6.6 Sinais clínicos.....	45
4.6.7 Determinações lipídicas	46
4.6.7.1 Determinação do colesterol	46
4.6.7.1.1 Métodos químicos	47
4.6.7.1.1.1 Método de Liebermann-Burchard	47
4.6.7.1.1.2 Método de Zlatkis, Zak e Boyle	47
4.6.7.1.1.3 Método de Leffler-Mcdougald	48
4.6.7.1.1.4 Método de Abell e Kendall	48
4.6.7.1.2 Métodos enzimáticos.....	48
4.6.7.1.2.1 Método Oxidase/Peroxidase.....	48
4.6.7.1.3 Outros métodos	49
4.6.7.2 Determinação dos triglicerídeos.....	50
4.6.7.2.1 Métodos químicos	50
4.6.7.2.2 Métodos enzimáticos.....	51
4.6.7.3 Determinação das lipoproteínas e subclasses.....	52
4.6.7.3.1 Ultracentrifugação	53
4.6.7.3.2 Eletroforese	54
4.6.7.3.3 Determinação por quantificação.....	56
4.6.7.4 Determinação do colesterol-HDL	56
4.6.7.4.1 Método por precipitação.....	56
4.6.7.4.2 Método direto com anticorpos	56
4.6.7.4.3 Método direto que utiliza a heparina e o Mn^{2+} ou Ca^{2+}	57
4.6.7.4.4 Método enzimático homogêneo	57
4.6.7.5 Determinação de LDL	58
4.6.7.5.1 Imunoseparação.....	58
4.6.7.5.2 Método colorimétrico enzimático	58

4.6.7.5.3 Quantificação beta.....	58
4.6.7.5.4 Determinação do LDL pela formula de Friendewald.....	59
4.6.7.6 Determinação de VLDL	60
4.6.7.7 Colesterol não-HDL	60
4.6.7.8 Determinação de lipoproteína (a*) e apoproteínas por nefelometria e imunoturbimetria.	60
4.6.7.9 Determinação genética das apoproteínas	61
4.6.7.10 Novas técnicas para detecção do perfil lipídico	62
4.6.7.10.1 Biossensores	62
4.6.7.10.2 Ponto de teste rápido	63
4.6.7.10.3 Índices lipídicos tetravalentes (LTI) e pentavalente (LPI) em indivíduos saudáveis .	64
4.6.7.11 Determinação do aspecto do soro em comparação com eletroforese em gel de poliacrilamida.....	65
4.6.7.11.1 Hiperlipemia tipo I	65
4.6.7.11.2 Hiperlipemia tipo IIa	66
4.6.7.11.3 Hiperlipemia tipo IIb.....	67
4.6.7.11.4. Hiperlipemia tipo III.....	67
4.6.7.11.5 Hiperlipemia tipo IV	68
4.6.7.11.6 Hiperlipemia tipo V.....	69
4.6.8 Significado clínico do perfil lipídico.....	69
4.6.8.1 Colesterol total	70
4.6.8.2 Triglicérides	70
4.6.8.3 HDL-c	71
4.6.8.4 LDL-c.....	71
4.6.8.5 Frações de LDL-c.....	72
4.6.8.6 Lipoproteína (a*).....	72
4.6.8.7 Apoproteína A-I	72
4.6.8.8 Apoproteína B	73
4.7 TERAPÊUTICAS DAS HIPERLIPEMIAS	73
4.7.1 Tratamento não medicamentoso das hiperlipemias.....	73
4.7.2 Tratamento medicamentoso das hiperlipemias	74
4.7.2.1 Estatinas	75
4.7.2.2 Resinas	75
4.7.2.3 Ezetimiba.....	76
4.7.2.4 Niacina	76
4.7.2.5 Fibratos.....	77
4.7.2.6 Ácidos graxos ômega 3	77

4.7.3.1 Novos fármacos.....	78
4.7.3.1 Inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP).....	78
4.7.3.1.2 Inibidor da microsomal transfer protein (MTP).....	78
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	79
REFERÊNCIAS	80

1 INTRODUÇÃO

Os lipídeos são caracterizados como substâncias orgânicas, insolúveis em água porém solúveis em solventes apolares. Estão presentes em todos os tecidos e apresentam grande importância em vários aspectos da vida. Atuam como hormônios ou precursores hormonais, combustível metabólico, componentes estruturais e funcionais das biomembranas, isolante que permite a condução nervosa e previne a perda de calor (LEHNINGER; NELSON; COX, 2007).

Porém a ingestão excessiva ou a produção desenfreada pelo próprio organismo de lipídeos podem causar um distúrbio metabólico denominado de hiperlipemia (SBEM, 2013).

As hiperlipemias (HL) são caracterizadas por quadros clínicos anormais de lipídeos ou lipoproteínas no sangue. Estudos apontam que níveis elevados de colesterol total (CT), colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) e triglicerídeos (TG) assim como níveis reduzidos de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) estão relacionados com a maior incidência de hipertensão arterial e doença aterosclerótica (FRANCA; ALVES, 2006). O Brasil apresenta um elevado índice de HL em sua população, em uma análise realizada por Fernandes et al. (2011), foi observada uma taxa auto referida de hiperlipemia de aproximadamente 16,5%.

As hiperlipemias aparecem como uma das principais causas ligadas ao desenvolvimento de problemas cardiovasculares em razão do seu poder aterogênico e que em algumas situações podem estar associadas a hipertensão e ao diabetes (PEREIRA, 2008).

De acordo com os dados divulgados no Atlas de Doenças Cardíacas e Derrames da Organização Mundial da Saúde (OMS), por ano morrem cerca de 17 milhões de pessoas em todo o mundo como consequência de doenças cardiovasculares (DCV_s). Estima-se que em 2030, cerca de 23,6 milhões serão afetadas (LEITÃO, 2012).

As HL são consideradas um problema de saúde pública devido a proeminência de gastos no setor da assistência médica no Brasil em virtude da sua relação com as doenças ateroscleróticas coronarianas e o acidente vascular cerebral que resulta na incapacidade física e morte (BOTREL et al., 2000).

Conhecendo o perfil de morbimortalidade das hiperlipemias é necessário estar atento ao diagnóstico prévio da doença devido à ausência de sintomas em muitos casos, sendo comumente descoberta somente após algum episódio cardiovascular. Seu principal risco está na formação da placa aterosclerótica, que tem como consequências infarto do miocárdio,

acidente vascular cerebral e doença vascular periférica (LOPES; NOMURA; YAMACITA, 2012).

Compete a equipe de saúde, inclusive ao profissional farmacêutico o incentivo à população para o monitoramento constante dos níveis de lipídeos sanguíneos. No caso de hiperlipemias cabe a esses profissionais orientar o paciente da importância do tratamento medicamentoso correto, de mudanças no estilo de vida e hábitos alimentares a fim de prevenir e solucionar problemas. Essas medidas reduzem o agravamento da doença, promovendo uma melhoria na qualidade de vida (LOPES; NOMURA; YAMACITA, 2012).

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Aprofundar o conhecimento acerca das hiperlipemias e os métodos utilizados para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento desta doença.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a fisiopatologia das hiperlipemias
- Traçar a evolução dos diagnósticos das hiperlipemias
- Identificar novas metodologias para o diagnóstico das hiperlipemias
- Verificar os procedimentos utilizados na prática para o tratamento das hiperlipemias

3 METODOLOGIA DA PESQUISA

Para elaboração deste trabalho o processo metodológico consistiu em uma revisão bibliográfica ou revisão de literatura, com busca de artigos científicos, dissertações, teses e livros.

A pesquisa bibliográfica permite ao autor, por meio do contato direto com as informações publicadas sobre um determinado assunto construir uma análise crítica através da comparação das várias informações analisadas, contribuindo com determinada área de conhecimento (MARCONI e LAKATOS, 2008).

3.1 LEVANTAMENTOS DE DADOS

O levantamento dos artigos científicos, dissertações e teses, foram realizados através de consulta de bases eletrônicas, entre elas, **National Library of Medicine** – Estados Unidos (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e **Scientific Eletronic Library Online** (SCIELO). Além da procura manual, em bibliotecas, especialmente da Biblioteca Central da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) e da Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde (CCS) desta Universidade publicados no período de 1952 à 2014. Para o processo de definição dos descritores foram utilizadas as terminologias ”dislipidemia”, “hiperlipemias”, “diagnóstico das hiperlipemias”, “lipoproteínas”, “tratamento das hiperlipemias”

3.2 ANÁLISE DE DADOS

Após a coleta e análise dos dados, foi realizada uma compilação das principais informações por análise descritiva e comparativa, com o intuito de se estabelecer uma maior compreensão sobre o tema pesquisado, contribuindo assim para o conhecimento científico do mesmo.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Lipídeos plasmáticos

A investigação a respeito dos lipídeos surgiu no século XIX, mais precisamente em 1847, com o pesquisador Vogel, que foi o primeiro a dedicar-se a pesquisa do envolvimento do colesterol nas placas de ateroma. Na Alemanha, início do século XX, experimentos feitos com ratos permitiram demonstrar que estes ao serem alimentados com dieta rica em colesterol desenvolviam hipercolesterolemia e lesões ateromatosas (BERTOLAMI; BERTOLAMI, 1986).

Os lipídeos possuem um papel fundamental em uma grande variedade de funções celulares. São a principal forma de armazenamento de energia e também são constituintes das membranas celulares, na maior parte dos organismos (LEHNINGER; NELSON; COX, 2007).

Possuem sua origem sintética a partir do acetato e compõem uma classe de compostos bastante heterogênicos onde incluem: ceras, fosfatídios, esfingolipídeos, glicolípídios, terpenos, esteroides, tocoferóis e quinonas (PEREIRA, 2008).

Os lipídeos do nosso organismo podem ser adquiridos através da dieta com aproximadamente 80 a 120 gramas por dia, ou através da síntese do próprio organismo a partir dos glicídios (PEREIRA, 2008). Do ponto de vista fisiológico e clínico, os lipídeos biologicamente mais relevantes são o colesterol (CL), os triglicerídeos (TG) e os ácidos graxos (AG) (MOTTA, 2009; XAVIER et al., 2013).

4.1.1 Colesterol

É um lipídio que possui grande interesse na pesquisa clínica, graças a sua correlação existente entre seus altos níveis no sangue e a incidência de doenças do sistema cardiovascular (LEHNINGER; NELSON; COX, 2007). Derivado do ciclo-pentano-peridro-fenantreno, representa o esteroide mais abundante dos tecidos humanos, precursor da síntese dos hormônios esteroides, ácidos biliares e da vitamina D. Além disso, é o principal constituinte das membranas celulares, atuando na fluidez destas e na ativação de enzimas ali situadas (MOTTA, 2009; XAVIER et al., 2013).

Do colesterol plasmático, 25% é proveniente da dieta e 75% é sintetizado pelo próprio organismo, principalmente pelo fígado a partir da acetilcoenzima A (Acetil-CoA) (MOTTA,

2009). Uma fração desse colesterol é incorporado a membrana do hepatócito, entretanto a maior parte dele é exportada em uma das três formas: colesterol biliar, ácidos biliares e ésteres de colesterol. Os ácidos biliares auxiliam na digestão dos lipídeos, os ésteres de colesterol podem ser armazenados no fígado ou transportados para outros tecidos, onde serão utilizados na síntese de substâncias essenciais (LEHNINGER; NELSON; COX, 2007).

4.1.2 Triglicerídeos

São sintetizados a partir de três ácidos graxos, ligados a uma molécula de glicerol. Representam uma das formas de armazenamento energético mais importante do organismo, ficando depositados nos tecidos adiposo e muscular (PEREIRA, 2008; XAVIER et al., 2013). Sua síntese ocorre no fígado e intestino, constituem as principais frações dos quilomícrons, das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e pequena parte (<10%) das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) presentes no plasma sanguíneo. A maioria das gorduras obtidas na dieta são os triglicerídeos, formados por ácidos graxos saturados e insaturados. Esses são hidrolisados pela ação das lipases pancreáticas e dos sais biliares para formar 2-monoglicerídios e ácidos graxos livres (AGL) (MOTTA, 2009).

4.1.3 Ácidos graxos

Os ácidos graxos (AG) constituem a maioria dos lipídeos circulantes. E em grande parte estão combinados na forma de ésteres, com diversos alcoóis formando as grandes frações lipídicas (PEREIRA, 2008). Participam da síntese de prostaglandinas e fornecem Acetil-CoA para a síntese de outros lipídeos (MARTINEZ et al., 1997; SBC, 2001).

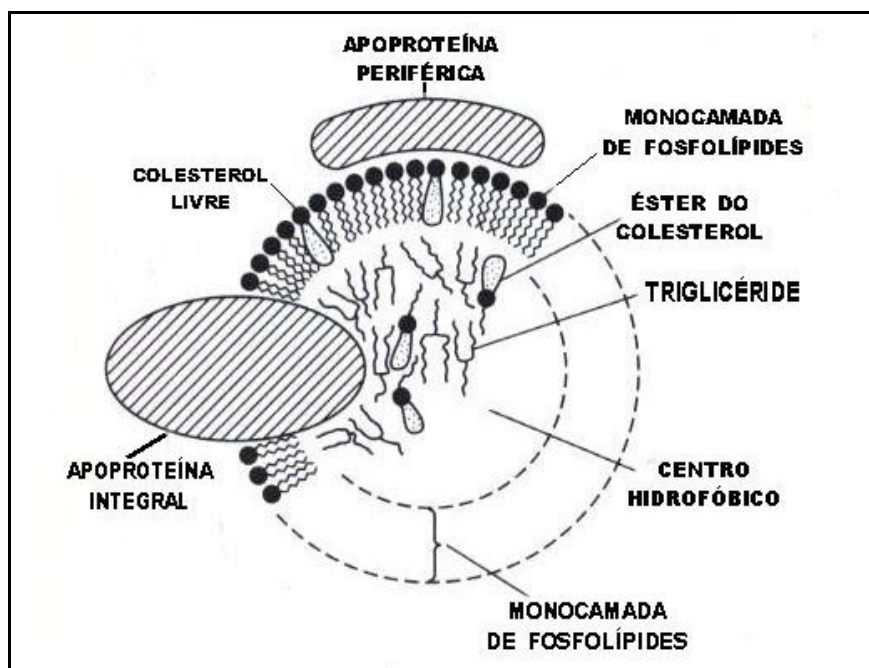
Existem dois tipos principais, os saturados e os insaturados. Os saturados não possuem dupla ligação entre seus átomos de carbono, sendo os mais importantes os ácidos láurico, mirístico, palmítico e esteárico que variam na composição carbônica de 12 a 18 átomos. Os ácidos graxos insaturados possuem uma ou mais duplas ligações. Quando há apenas ligação dupla são classificados em monoinsaturados, e o seu principal representante é o ácido oleico. Quando há duas ou mais ligações duplas são classificados poli-insaturados, e os seus principais representantes são o ômega-3 e o ômega-6 (linoleico) (XAVIER et al., 2013).

Podem ser encontrados na forma livre ou esterificados. Os livres representam uma fração muito pequena dos ácidos graxos plasmáticos. A maior parte dos ácidos graxos está na forma esterificada e é o resultado da combinação de ácidos graxos livres com outras moléculas (PEREIRA, 2008).

4.2 Lipoproteínas (Lp)

As lipoproteínas consistem em aglomerados de macromoléculas (GOLAN et al., 2009). Promovem a solubilização e o transporte dos lipídeos, que são substâncias geralmente hidrofóbicas em meio aquoso plasmático (XAVIER et al., 2013). São partículas com formato esférico, compostas externamente por proteínas e lipídeos polares (fosfolípidos e colesterol livre) e internamente por lipídeos apolares (ésteres de colesterol e triglicerídeos) como ilustrados na figura 1 (GOLAN et al., 2009).

Figura 1: Estrutura das partículas da lipoproteína



Fonte: (UNICAMP, 2014)

As Lp apresentam características físico-químicas distintas, pois possuem uma composição variada entre lipídeos e proteínas. Podem ser classificadas pelos métodos de ultracentrifugação e eletroforese, que definem a nomenclatura e a classificação das lipoproteínas (ERICHSEN et al., 2009).

A técnica de ultracentrifugação separa as LP com base em sua densidade (ERICHSEN et al., 2009). A densidade das lipoproteínas está relacionada com seu conteúdo de proteínas e de lipídeos: colesterol, fosfolipídeos e triglicerídeos (ERICHSEN et al., 2009). Segundo estes critérios existem quatro classes de lipoproteínas separadas em dois grupos: (1) as ricas em TG, maiores e menos densas, representadas pelos quilomícrons, de origem intestinal, e pelas lipoproteínas de muito densidade baixa(VLDL) , de origem hepática; e (2) as ricas em colesterol, incluindo as de densidade baixa (LDL) e as lipoproteínas de alta densidade (HDL). Existe ainda uma classe de lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e a lipoproteína (a*) ou [Lp(a*)], que resulta da ligação covalente de uma partícula de LDL à apoproteína (a*) ou Apo (a*) (XAVIER et al., 2013).

A técnica de eletroforese é baseada na separação de íons em um campo elétrico (PEREIRA, 2008). Utiliza-se como suporte gel de poliacrilamida, que separa as lipoproteínas de acordo com a sua mobilidade eletroforética em relação às proteínas plasmáticas.

A relação entre a classificação e as características das lipoproteínas plasmáticas de acordo com densidade e migração eletroforética estão dispostas no quadro 1.

Quadro 1: Características e classificação das lipoproteínas plasmáticas segundo densidade e migração eletroforética

Lipoproteínas	Mobilidade eletroforética	Densidade (g/mL)	Diâmetro (nm)	Lipídeos transportados	Apoproteínas
Quilomícrons	Origem	<0,95	>70	Triglicerídeo Exógeno (dieta)	A I; B-48;C I,II,III; E
VLDL	Pré-beta	0,95-1,006	26-70	Triglicerídeos de origem endógena	B-100, CI,II,III; E
IDL	Entre pré-beta e beta	1,006-1,019	22-24	Triglicerídeos de origem endógena e ésteres de colesterol	B-100; E
LDL	Beta	1.019-1,063	19-23	Colesterol do fígado para os tecidos	B-100
HDL	Alfa	1,063-1,210	4-10	Colesterol dos tecidos para o fígado	AI,II, opoC · I,II,III, IV e opo E
Lp (a*)	Pré-beta	1,040-1,130	26-30	Ésteres de colesterol e fosfolipídeos	(a*); B-100
VLDL-lipoproteína de muita baixa densidade; IDL-lipoproteína de densidade intermediária; LDL-lipoproteína de baixa densidade; HDL-lipoproteína de alta densidade; Lp(a*)-Lipoproteína(a*)					

Fonte: Adaptado (PEREIRA, 2008); (ERICHSEN et al., 2009)

4.2.1 Apoproteínas (Apo)

Trata-se do componente protéico das lipoproteínas, corresponde uma família complexa de polipeptídios que promovem e controlam o transporte dos lipídeos no plasma e sua captação pelos tecidos (MOTTA, 2009). Possuem funções importantes no metabolismo lipídico, pois atuam como cofatores no metabolismo das lipoproteínas. São responsáveis pela manutenção da integridade estrutural do complexo da lipoproteína e participam no reconhecimento dos receptores de superfície celular para entrada da lipoproteína no interior da célula (ERICHSEN et al., 2009). As principais apoproteínas e características das estão contidas no quadro 2.

Quadro 2: Principais apoproteínas e características

Apoproteína	Subtipo	Função
Apoproteína A (ApoA)	A-I	Cofator da lecitina-colesterol-acil-transferase (LCAT)
	A-II	Ativa a lipase hepática
	A-IV	Ativa LCAT
Apoproteína B (ApoB)	B-48	Está ligada à secreção de triglicerídeos no intestino
	B-100	Importante para o reconhecimento do receptor do LDL nas células
Apoproteína C (ApoC)	C-I	Responsável pela ativação da LCAT
	C-II	Atua como cofator essencial da LPL
	C-III	Sua função está ligada a inibição da ação da ApoC-II e da LPL
Apoproteína D (ApoD)	D	Recentemente tem sido associado como um antioxidante lipídico de proteção, pois catalisa a redução do potencial de geração de hidroperóxidos de lipídeos (radicais livres), para hidróxidos de lipídeos relativamente inertes
Apoproteína E (ApoE)	Alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$	Atua como ligante para os receptores de LDL. Participam do transporte de colesterol e outros lipídeos, para várias células do corpo através da sua interação com receptores

Fonte: Adaptado (ROSENSEN; FREEMAN; SAPERIA, 2012); (IRSHAD; DUBEY, 2005); (ERICHSEN et al., 2009); (LUSIS, 1988); (OAKLEY et al., 2012); (OJOPI; BERTONCINI; DIAS NETO, 2004)

4.3 Metabolismos dos lipídeos

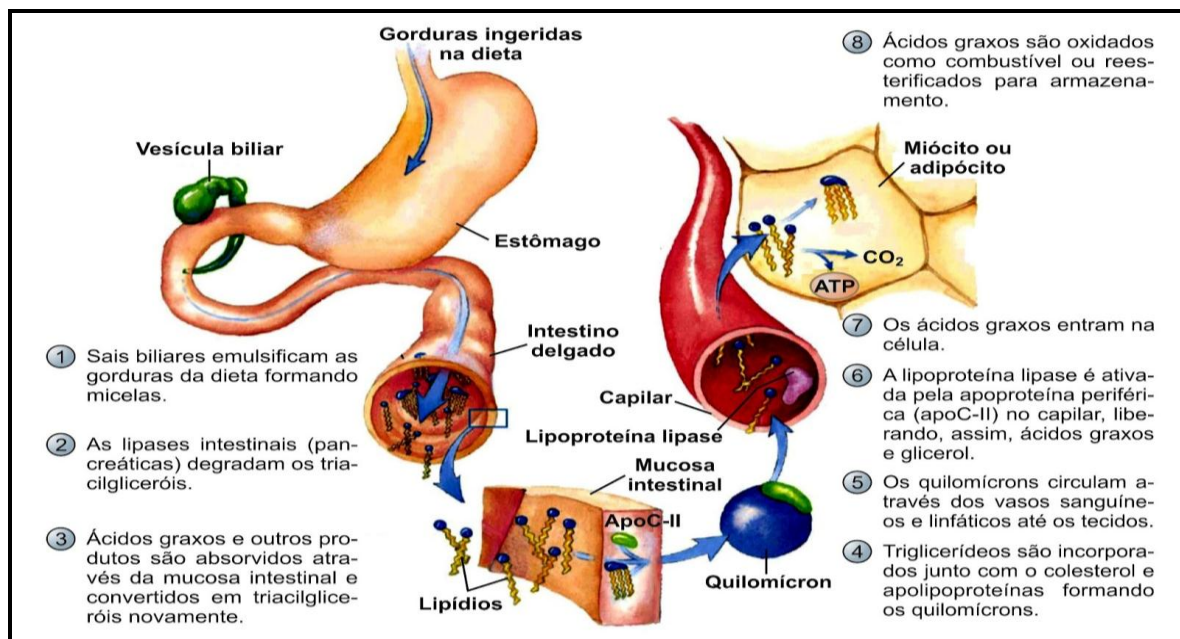
4.3.1 Ciclo exógeno

4.3.1.1 Metabolismo intravascular dos quilomícrons

As gorduras da dieta, ao passarem pelo intestino delgado, sofrem redução por enzimas digestivas (lipases pancreáticas), para facilitar o início da sua absorção (ERICHSEN et al., 2009). Estas hidrolisam os triglicerídeos em ácidos graxos livres, monoglicerídeos e diglicerídeos. No intestino os sais biliares se encarregam de emulsificar estes e outros lipídeos oriundos da dieta e da circulação entero-hepática, com formação de micelas que facilita sua absorção pelas células intestinais (ALTAMANN et al., 2004). No intestino os ácidos graxos e o colesterol são reesterificados no retículo endoplasmático para formar triglicerídeos, ésteres de colesterol apolares (MOTTA, 2009) e fosfolipídeos que juntamente com a ApoB-48 e ApoA formam um complexo de lipoproteína rico em triglicerídeos denominados quilomícrons nascente (ERICHSEN et al., 2009). Em seguida são secretados pelas células intestinais para o interior do sistema linfático, onde alcançam o sangue pelo ducto torácico (XAVIER et al., 2013). Aparecendo cerca de 30 a 90 minutos no plasma.

Na circulação, os quilomícrons adquirem a ApoC e ApoE advindas da HDL. A ApoC-II, agora presente nos quilomícrons, é responsável pela ativação da enzima lipoproteína lipase (LPL) (ERICHSEN et al., 2009). Enquanto circulam, os quilomícrons sofrem hidrólise desta enzima localizada na superfície endotelial de capilares do tecido adiposo e músculos (XAVIER et al., 2013). Depois de repetidas ações lipolíticas, os quilomícrons tem seu conteúdo de triglicerídeos reduzido, sendo denominado de quilomícrons remanescentes. Com a presença de ApoE e ApoB-48 em sua superfície, eles são reconhecidos pelos receptores específicos do fígado e sofrem endocitose. Os componentes lipídicos e proteicos do quilomícrons remanescente são hidrolisados. O colesterol é liberado, para integrar a formação de ácido biliar ou ser incorporado na síntese de outra lipoproteína, ou ainda ser estocado como éster de colesterol (ERICHSEN et al., 2009). O mecanismo do metabolismo dos quilomícrons está resumido na figura 2.

Figura 2: Metabolismo intravascular dos quilomícrons



Fonte: (RIBEIRO, 2013)

4.3.2 Ciclo endógeno

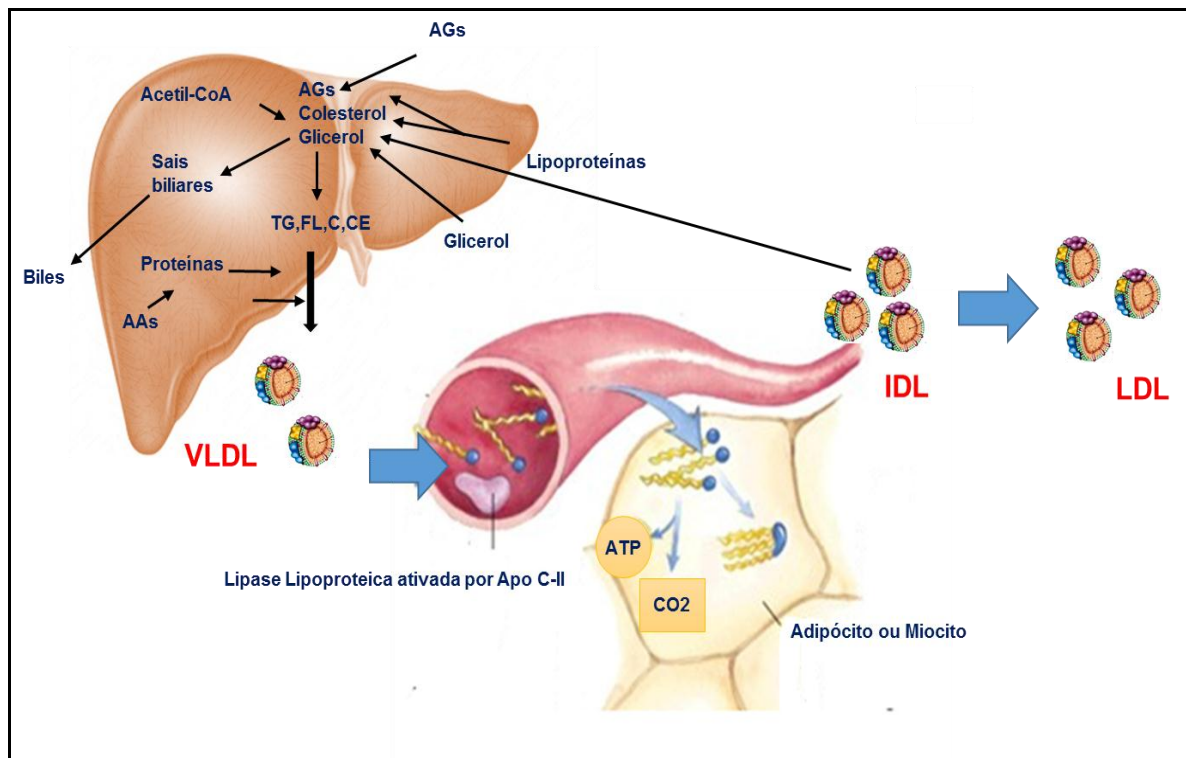
4.3.2.1 Metabolismo intravascular das VLDL

O fígado é capaz de sintetizar triglicerídeos a partir de carboidratos e ácidos graxos. Possui capacidade também de sintetizar seu próprio colesterol, utilizando principalmente o acetato, através do aumento da atividade da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase) que regula essa síntese nos hepatócitos.

Os lipídeos formados (colesterol e triglicerídeos) são incorporados as apoproteínas formando a VLDL nascente, que são então secretadas por vesículas do complexo de golgi e transportadas por exocitose pelos capilares sinusóides para a circulação. Cerca de 55% dessa lipoproteína é constituída de triglicerídeos (ERICHSEN et al., 2009). O restante dela é formado pelas apoproteínas B-100, E, C-I, C-II e C-III onde maior parte destas são produzidas de forma constitutiva pelo fígado e incorporadas nas VLDL (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006). Na circulação os triglicerídeos são carreados pela VLDL, sofrem hidrólise pela lipoproteína lipase. Os AG liberados são redistribuídos para os tecidos, podendo ser armazenados (tecido adiposo), ou prontamente utilizados (músculos esqueléticos). Por ação da lipoproteína lipase, as VLDL, progressivamente depletadas de TG, transformam-se em

remanescentes e são removidas pelo fígado por receptores específicos. Uma parte das VLDL dá origem às IDL, que são removidas rapidamente do plasma. O processo de catabolismo continua, envolvendo a ação da lipase hepática e resultando na formação das LDL (XAVIER, et al., 2013). A figura 3 ilustra o metabolismo das VLDL.

Figura 3: Metabolismo intravascular das VLDL



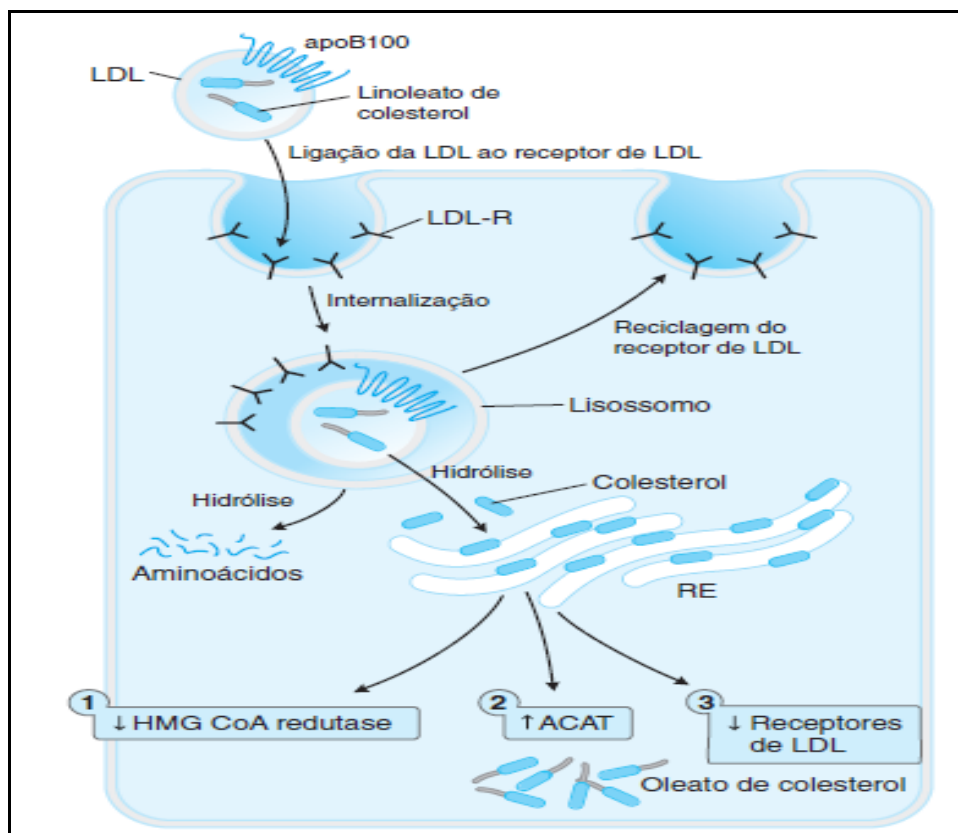
Fonte: AUTOR

4.3.2.2 Metabolismo intravascular das LDL

As Lipoproteínas de baixa densidade (LDL) são resultantes do catabolismo das VLDL, mais especificamente do catabolismo das IDL. Possuem uma vida média de 1,5 – 2 dias, o que contribui para a maior concentração plasmática de LDL do que de VLDL e IDL (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006). A LDL representa a principal forma de transporte do colesterol aos tecidos periféricos (ERICHSEN et al., 2009). As partículas de LDL são ricas em ésteres de colesterol, provavelmente derivadas das HDL, a ApoB100 é a única apoproteína presente.

As LDL são capturadas por células hepáticas ou periféricas por meio dos receptores de LDL (LDL-R), presentes nestas células. No interior das células hepatócitos o colesterol livre pode ser esterificado para depósito por ação da enzima lecitina-colesterol-acil-transferase (LCAT) (XAVIER, et al.,2013). A apoproteína B, por sua vez, sofre hidrólise pelas enzimas lisossomais, que as transformam em aminoácidos (PEREIRA, 2009). A figura 4 demonstra como ocorre o metabolismo das LDL.

Figura 4: Metabolismo intravascular das LDL



Fonte: (GOLAN, 2009, p. 291)

As LDL são removidas da circulação por dois processos: um regulado e o outro não regulado (MOTTA, 2009). O mecanismo regulado depende do nível de colesterol intracelular, este nível regula três eventos metabólicos distintos:

- O excesso de colesterol inibe a atividade da enzima HMG-CoA redutase, diminuindo a síntese de colesterol endógeno;
- Estimula a ação da enzima lecitina-colesterol-acil-transferase aumentando a taxa de formação de ésteres de colesterol;

- Inibe a formação de novos receptores de LDL. Esses fatores evitam que as células fiquem sobrecarregadas de colesterol.

A via não regulada envolve o mecanismo receptor-independente de captação do colesterol, pelas células que estão presentes particularmente nos macrófagos. Este mecanismo é ativado quando os níveis de colesterol plasmático estão alterados (MOTTA, 2009).

4.3.2.3 Metabolismo intravascular das HDL

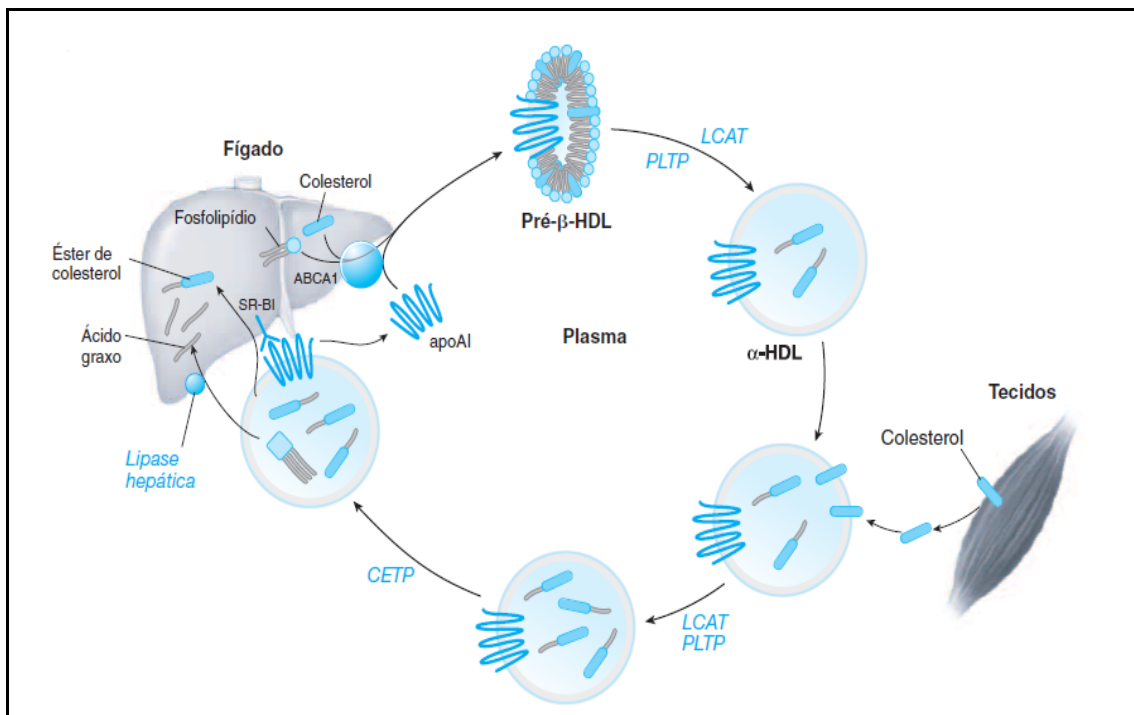
As HDL são sintetizadas e secretadas pelo fígado ou intestino delgado, inicialmente possuem uma forma discoide, composta apenas de fosfolípidos e Apo-A, logo após, são adicionadas novas moléculas de colesterol, fosfolípidos e apoproteínas específicas, que modificam estrutura da HDL nascente em um formato esférico. Esta lipoproteína remove o colesterol esterificado dos tecidos periféricos, devolvendo ao fígado para ser degradado e excretado pela bile, esse processo consiste no transporte inverso do colesterol (ERICHSEN et al., 2009).

O processo de transporte inverso do colesterol tem início quando a ApoA-I é secretada pelo fígado. A ApoA-I interage com a proteína ABC, que possui cassete de ligação ao ATP, esta incorpora uma pequena quantidade de fosfolípido e de colesterol não esterificado das membranas plasmáticas dos hepatócitos para formar uma partícula de pré- β -HDL com formato discoide.

Em virtude da atividade da LCAT no plasma, as partículas de pré- β -HDL amadurecem, formando α -HDL esférica. As partículas de α -HDL esféricas atuam para aceitar o excesso de colesterol não esterificado das membranas plasmáticas das células em uma ampla variedade de tecidos. O colesterol não esterificado é transferido da célula para partículas de HDL adjacentes por difusão através do plasma. A LCAT e a proteína de transferência de fosfolípidos (PLTP) aumentam a capacidade de aceitação de moléculas de colesterol não esterificado das células pelas HDL, permitindo a expansão do cerne e do revestimento superficial da partícula. A proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) remove moléculas de ésteres de colesterol das HDL e as substitui por triglicerídeos de partículas remanescentes. As partículas de HDL interagem com os receptores de depuração da classe B tipo I (SR-BI), que media a captação hepática seletiva de ésteres de colesterol, mas não da ApoAI. Esse processo é facilitado quando a lipase hepática hidrolisa os triglicerídeos

do cerne da partícula. As moléculas de ApoAI remanescentes podem começar novamente o ciclo de transporte inverso do colesterol, figura 5 (GOLAN, 2009).

Figura 5: Metabolismo intravascular das HDL



Fonte: (GOLAN, 2009, p.393).

4.4 Hiperlipemia (HL)

A HL é caracterizada por um distúrbio crônico, que ocorre devido a concentrações anormais de lipídeos ou lipoproteínas no sangue (triglicerídeos, colesterol, lipoproteínas de alta e baixa densidade) (LOPES; NOMURA; YAMACITA, 2012). São causadas por fatores genéticos, ambientais, distúrbios metabólicos ou falência de órgão adquirida através da má orientação dietética (LIMA, 1999).

Essa doença está associada a uma variedade de fatores, estes por sua vez estão ligados ao metabolismo lipídico. Pode ser motivado por um aumento da produção lipídica, atraso na degradação de partículas aterogênicas de lipoproteína, diminuição na síntese ou aumento da degradação de partículas de lipoproteínas protetoras (EATON, 2005). Classifica-se em primária e secundária.

4.4.1 Hiperlipemias primária e secundária

Hiperlipemia primária é também denominada idiopática, visto que não possuem causa aparente. Sua etiologia esta interligada a fatores ambientais, que incluem dieta rica em lipídeos, consumo exagerado do álcool, ausência de exercício físico e obesidade; além dos fatores genéticos, listados no quadro 3 (PEREIRA, 2008; CALMARZAA; MURILLO, 2013).

Quadro 3: Causas genéticas de hiperlipemia

Doença	Perfil de Lipídeos Característico	Prevalência Estimada	Etiologia
Hipercolesterolemia Primária			
Hipercolesterolemia familiar	↑↑LDL	1:500 heterozigoto 1:1 milhão homozigoto.	↓ ou ausência de expressão de receptores de LDL funcional
Hipercolesterolemia autossômica recessiva	↑↑LDL	Muito rara	Proteína adaptadora (ARH) defeituosa, que impede a internalização do receptor de LDL
Deficiência familiar de ApoB100	↑LDL	1:1. 000	↓ Ligação da ApoB100 ao receptor de LDL
Hipercolesterolemia poligênica	↑Colesterol	Comum	Desconhecida;
Hipertrigliceridemia Primária			
Hipertrigliceridemia familiar	↑ TG, ↑ VLDL, ↓ HDL	Comum	Produção excessiva e comprometimento do catabolismo das VLDL ricas em triglicerídeos.
Deficiência familiar de LPL	↑↑TG	1:1 milhão	Defeito na lipoproteína lipase
Deficiência de ApoCII	↑↑ TG	1:1 milhão	Defeito na ApoCII
Hiperlipidemia Mista			
Hiperlipidemia combinada familiar	↑ LDL, ↑ TG, algumas vezes ↓ HDL	1:100	Desconhecida; herança dominante
Disbetalipoproteinemia familiar	↑ Colesterol, ↑ TG, ↓ LDL, ↑ remanescentes	1:10.000	Herança da isoforma ApoE2

Fonte: Adaptado (GOLAN, 2009, p.395)

A hiperlipemia primaria pode ser classificada através de suas características genótípicas e fenótípicas (análises bioquímicas) representadas no quadro 4 (SPOSITO et al., 2007).

Quadro 4: Características genótípicas e fenótípicas da hiperlipemia primária

Hiperlipemia Primária	
Genotípica	Fenotípica (Valores de CT, LDL-c, TG e HDL-c)
<p>Monogênicas: mutações em um só gene</p> <p>Poligênicas: múltiplas mutações associadas (isoladas não possuem valor significativo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercolesterolemia isolada: elevação isolada do LDL-c (≥ 160 mg/dl) • Hipertrigliceridemia isolada: elevação isolada dos TGs (≥ 150 mg/dl) que reflete o aumento do número e/ou do volume de partículas ricas em TG, como VLDL, IDL e quilomícrons. • Hiperlipidemia mista: valores aumentados de LDL-c (≥ 160 mg/dl) e TG (≥ 150 mg/dl). Os pacientes com hiperlipidemia mista apresentam um complexo perfil de lipídeos que pode consistir em níveis elevados de colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos.

Fonte: (SPOSITO et al.2007).

A hiperlipemia secundária ocorre em decorrência de alguma doença que não afetam de forma primária o metabolismo lipídico, ou podem aparecer como consequência de algum fármaco ou substância tóxica. São muito frequentes na prática clínica, principalmente nos pacientes hospitalizados, cuja enfermidade motiva de forma secundária (IZQUIERDO; BERGOGLIO; FERNÁNDEZ, 2012). O quadro 5 , reporta as causas mais frequentes de hiperlipemia secundaria.

Quadro 5 : Principais causas de hiperlipemia secundária

Hipercolesterolemia	Hiperlipidemia	Hipertrigliceridemia
Metabólicas e outras causas		
Hipotireoidismo	Diabetes mellitus	Obesidade
Colestases	Síndrome nefrótica	Diabetes mellitus
Síndrome Nefrótica	Insuficiência renal crônica	Insuficiência renal crônica
Porfiria	Síndrome de ovário policístico	Enfermidades Hepáticas
Síndrome de Cushing		Lúpus eritematoso
Anorexia nervosa		SIDA
Gravidez e lactação		
Fatores dietéticos (consumo excessivo de)		
Gorduras saturadas	Gorduras saturadas	Carboidratos simples
Colesterol		Álcool
Fármacos		
Progestágenos	Tiazidicos	Betabloqueadores
Anabolizantes	Corticosteroides	Estrógenos
Corticoides	Retinóides	Tiazidas
Inibidores de proteases	Progestágenos	Corticosteroides
Carbamazepinas		Retinóides
Fenitoína		Progestágenos
Clozapina		Andrógenos
Olanzapina		Inibidores de proteases
Ciclosporina		

Fonte: Adaptado (YANES, 2008).

4.4.1.1 Classificação das hiperlipemias

De acordo com Fredrickson, as hiperlipemias primárias e secundárias são divididas em 6 tipos:

- 1- Hiperlipemia tipo I
- 2- Hiperlipemia tipo II a
- 3- Hiperlipemia tipo II b
- 4- Hiperlipemia tipo III
- 5- Hiperlipemia tipo IV
- 6- Hiperlipemia tipo V

4.4.1.1.1 Hiperlipemia tipo I

A hiperlipemia tipo I, também conhecida de hipertrigliceridemia exógena, é uma desordem rara que se manifesta principalmente em crianças com menos de 10 anos (MOTTA, 2009). Caracteriza-se por um aumento considerável de quilomícrons, provocado pela deficiência familiar da lipoproteína lipase ou da ApoC-II (GOTODA et al., 2011), desta forma os triglicerídeos não são metabolizados. A hipertrigliceridemia é massiva, podendo ultrapassar de 100g/L, os níveis de colesterol são normais, elevando-se apenas quando o nível de triglicerídeo ultrapassar 30g/L (PEREIRA, 2008).

4.4.1.1.2 Hiperlipemia tipo IIa

Foi inicialmente chamada de “xantomatose hipercolesterolêmica familiar”, devido os aspectos característicos de colesterol aumentado com depósitos xantamatosos tendinosos (PEREIRA, 2009). A forma primitiva (familiar) é transmitida de forma autossômica dominante (GOLDSTEIN et al., 1995).

A hipercolesterolemia familiar (FH) é caracterizada clinicamente por um aumento dos níveis de LDL-c no plasma, conduzindo sua acumulação principalmente nos tendões e nas artérias (GOLDSTEIN et al., 1995). Sendo majoritariamente provocada por mutações no gene do receptor das LDL (gene LDL-R), e consequente diminuição do catabolismo dessa lipoproteína (LEITÃO, 2012). Também podemos destacar como causa do aumento de LDL-c, uma desregulação da HMG-CoA-redutase (PEREIRA, 2008). Estas desordens podem ser de origem genética ou secundária a algumas doenças como hipotireoidismo, síndrome nefrótica ou ser de etiologia indefinida (MOTTA, 2009).

4.4.1.1.3 Hiperlipemia tipo IIb

Nesse tipo de HL ocorre uma elevação moderada de triglicerídeos e colesterol total no jejum, com concentrações diminuídas de HDL. As principais causas do perfil lipídico se devem a eficiência do catabolismo intramuscular de VLDL em LDL, da diminuição do catabolismo de LDL e de uma superprodução hepática de VLDL (PEREIRA, 2009). A prevalência do tipo de IIb é notada com o aumento da idade e obesidade (MOTTA, 2009).

Podem ocorrer de forma secundária às doenças como síndrome nefrótica, disglobulinemia e uso de contraceptivos esteroidais (PEREIRA, 2009).

4.4.1.1.4 Hiperlipemia tipo III

É um distúrbio no metabolismo lipídico de origem genética, caracterizado como hiperlipemia mista devido ao aumento de colesterol total e dos triglicerídeos, habitualmente acima de 350 mg/dL (MIERAS; ALONSOA; GÓMEZ, 2004). Também conhecida como disbetalipoproteinemia, pois há um aumento dos quilomícrons e das partículas semelhantes à IDL muito ricas em colesterol (GOLAN, 2009). Isso ocorre devido a um bloqueio no catabolismo das VLDL em LDL, provocando o acúmulo destas. Ainda observa-se a presença de remanescentes de quilomícrons, resultando em hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia (PEREIRA, 2008).

As mutações nas isoformas da ApoE (E2, E3 e E4) foram implicadas a esta doença. Os quilomícrons e as partículas de VLDL em pacientes com o fenótipo homozigoto ApoE2/ApoE2 apresentam uma afinidade reduzida pelos receptores da lipoproteína lipase, resultando em acúmulo de partículas remanescentes no plasma (GOLAN, 2009). Uma característica clínica importante é a presença de xantomas na superfície palmar ou depósitos tuberosos nos cotovelos e joelhos (MOTTA, 2009).

4.4.1.1.5 Hiperlipemia tipo IV

Este tipo de HL é também conhecido como hipertrigliceridemia endógena, geneticamente caracteriza-se como um distúrbio autossômico dominante (GOLAN, 2009). É o tipo mais comum de hiperlipemia e é marcada pelo aumento de TG endógenos e VLDL. Isso ocorre devido à síntese aumentada desta lipoproteína e a diminuição no catabolismo dos TG e das VLDL, pela lipoproteína lipase (LPL) presente nos tecidos extra-hepáticos (PEREIRA, 2009; MARTÍN et al., 2012).

Recentemente esse transtorno tem sido relacionado ao gene que codifica a ApoA-V, pois esta apoproteína está diretamente ligada ao metabolismo de triglicerídeos (PENNACCHIO; RUBIN, 2003). A fisiopatologia desta desordem parece estar relacionada a um quadro heterogêneo, provocado tanto pela superprodução de VLDL, como da

hipertrigliceridemia induzida por carboidratos, alcoolismo ou terapia por estrogênios/progestina ou ainda, devido ao impedimento da função do sistema de renovação da lipoproteína lipase mediada, como na insuficiência renal crônica e diabetes mellitus (MOTTA, 2009).

4.4.1.1.6 Hiperlipemia tipo V

A Hiperlipemia tipo V é caracterizada por hipertrigliceridemia grave, em razão ao aumento de quilomícrons e VLDL. Isso ocorre por uma alteração metabólica na atividade da lipoproteína lipase dos tecidos extra-hepáticos (MOTTA, 2008; GOTODA et al., 2011). Como também do seu principal cofator desta enzima a apoproteína C-II (MIJARES, 2011). Além de uma disfunção da aApo A-V que é uma ativadora e moduladora da atividade da LPL (MARTÍN et al., 2012).

Esta síndrome apresenta um quadro metabólico múltiplo, muitas vezes secundário a obesidade, diabetes ou alcoolismo, ocasionalmente induzidos por estrogênios, raramente e de origem familiar. O início dos sintomas ocorre a partir da terceira ou quarta década de vida (MOTTA, 2008).

4.5 Doenças associadas às hiperlipemias

4.5.1 Aterosclerose (AT)

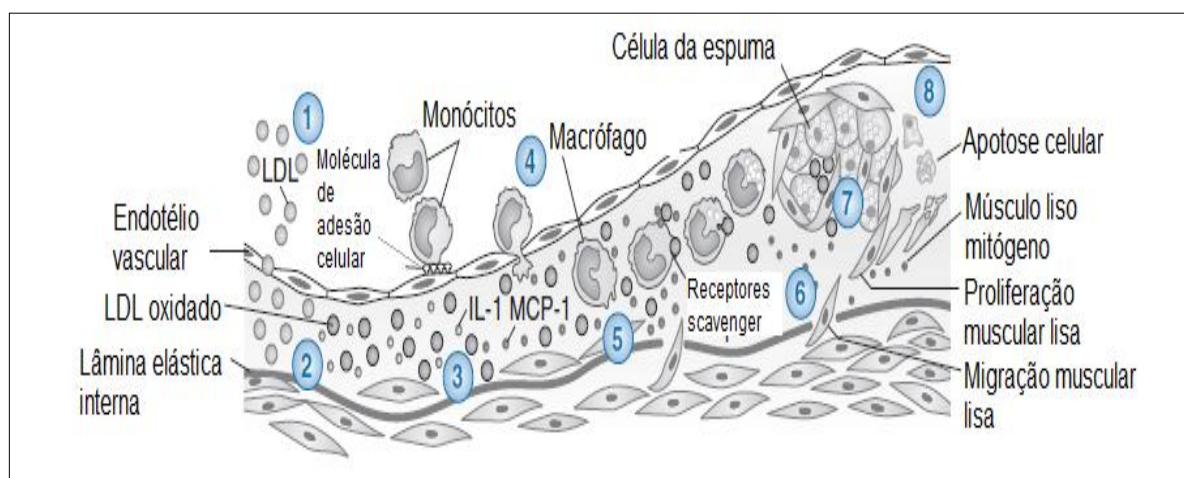
Segundo a Sociedade Brasileira de Hipertensão a aterosclerose é uma doença multifatorial. O evento inicial é o acúmulo de lipoproteínas derivadas do plasma na camada arterial íntima, que desencadeia reações celulares específicas, como as disfunções endoteliais e o estado inflamatório. No Brasil, a aterosclerose é a principal responsável pela ocorrência de doenças cardiovasculares, que representam a primeira causa de mortes no mundo (SANTOS et al., 2011). É caracterizada clinicamente pelo aumento de triglicerídeos, LDL-c e a diminuição de HDL-c (CIVEIRA, 2011). O aumento de LDL pode ocorrer por fatores dietéticos, genéticos ou secundários.

A fisiopatologia da AT baseia-se no acúmulo de LDL, principalmente na camada íntima do endotélio, a LDL nativa migra para o espaço subendotelial e sofre transformação química, sendo oxidada através da peroxidação lipídica e fragmentação da ApoB-100 (GOLAN, 2009). O aumento do LDL oxidada mobiliza citocinas para o local. Essas citocinas promovem o aumento da expressão de moléculas quimiotáticas, como os monócitos, que induzem a migração de leucócitos para a camada íntima. Depois de entrar na parede arterial em resposta as moléculas quimiotáticas, os monócitos transformam-se em macrófagos que por sua vez, também aumentam a expressão de receptores scarvenger. Esses receptores passam a mediar a captação de partículas de lipoproteínas modificadas, e promovem o desenvolvimento das células em espuma (macrófagos repletos de lipídeos) que são o principal componente das estrias gordurosas. A partir desse ponto as células musculares lisas migram da camada íntima para camada média, dividem-se formando matriz extracelular acumulando-se e promovendo o crescimento da placa aterosclerótica (LIBBY, 2011).

Em estágios finais pode ocorrer calcificação e fibrose pela destruição das células da musculatura lisa por apoptose, obtendo uma cápsula fibrosa celular (LIBBY, 2011). A ruptura desta capsula expõe material lipídico altamente trombogênico, levando à formação de um trombo subjacente. Este processo, também conhecido por aterotrombose, é um dos principais determinantes das manifestações clínicas da aterosclerose (XAVIER et al., 2013).

Os principais eventos secundários a aterosclerose são: angina de peito, acidente vascular cerebral, diabetes e hipertensão. A figura 6 representa de forma enumerada cada etapa da formação da placa aterosclerótica.

Figura 6: Formação da placa de aterosclerose



Fonte: (LIBBY, 2011, p. 116)

4.5.2 Hipertensão arterial

A hipertensão arterial sistêmica é uma das doenças crônicas mais comuns, afetando cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo, até o ano de 2025, a prevalência global de hipertensão na população adulta deverá aumentar para 29,2% (KEARNEY et al., 2005). Constitui-se um importante fator de risco para infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e insuficiência renal (KHULLAR, 2012).

Considera-se como um quadro hipertensivo quando os valores da pressão arterial sistólica (“máxima”) forem superiores ou iguais a 140 mm Hg (milímetros de mercúrio) e/ou valores da pressão arterial diastólica (“mínima”) atingirem valores superiores ou iguais a 90 mm Hg (CARDOSO, 2011).

Um dos mecanismos que a pressão arterial se eleva é através do sistema renina-angiotensina. A renina promove a conversão do angiotensinogênio em angiotensina I. A angiotensina I, por sua vez, é convertida em angiotensina II, sendo que essa conversão ocorre quase que totalmente nos pequenos vasos dos pulmões, catalisada pela enzima conversora presente no endotélio dos vasos pulmonares. A angiotensina II é um potente vasoconstritor e sua ligação com os receptores de angiotensina (AT_1), presentes na musculatura lisa vascular, ativa a proteína G com consequente ativação de fosfolipase C e formação de 1,4,5-trifosfato e diacilglicerol, que induz o aumento da concentração intracelular de cálcio e ativação da proteína C quinase, promovendo vasoconstrição e em virtude disto, a elevação da pressão arterial (ZAGO; ZANESCO, 2006).

O aumento dos níveis lipídicos contribui com a progressão da hipertensão arterial por meio do aumento da expressão dos receptores de angiotensina, além de promover a redução da disponibilidade do óxido nítrico e ocasionando em disfunção endotelial (MARTE; SANTOS, 2007).

Foi evidenciado que a exposição de células de músculo liso vascular cultivadas em meio contendo colesterol de baixa densidade, aumenta significativamente os níveis pressóricos, através do aumento da expressão do RNA mensageiro do receptor AT_1 . A resposta funcional dessas células à angiotensina II como a liberação de cálcio também se mostrou aumentada, sugerindo que a hipercolesterolemia aumenta a sensibilidade da parede vascular à angiotensina I (ALMEIDA; FERREIRA-LOPES, 2003).

O aumento da expressão do receptor AT_1 da angiotensina II promove um maior estresse oxidativo, hipertrofia das células do músculo liso vascular e gera mais

vasoconstrição. Em humanos existem uma variedade de estudos voltados à pesquisa do elo fisiopatológico entre a hipertensão e a hiperlipemia. Em indivíduos hipercolesterolêmicos, foi demonstrado o aumento da expressão do receptor AT1 de angiotensina II em plaquetas, para níveis duas a três vezes maiores. Em outro estudo, a resposta pressórica à infusão de angiotensina II foi duas vezes mais alta na população de dislipidêmicos em comparação com os controles (ALMEIDA; FERREIRA-LOPES, 2003).

Em contrapartida, estudos experimentais demonstram o efeito inibitório das estatinas sobre a expressão do receptor AT₁ da angiotensina II em células cultivadas de músculo liso vascular. Somado a isto, o estresse oxidativo causado pelo estímulo de receptor AT1 favorece a fagocitose das partículas de LDL oxidada, o que induz à aterosclerose, à instabilidade da placa e às manifestações clínicas da doença cardiovascular (MARTE; SANTOS, 2007).

Outro fator que promove uma interligação do aumento do colesterol e a hipertensão é a sensibilidade ao sal. De acordo com Marte e Santos (2007), estudos in vitro com colesterol e triglicerídeos mostraram que estes alteraram a permeabilidade celular. Porque ocorre uma intensa troca entre esses lipídeos e os que compõem as membranas celulares, reduzindo a fluidez dos íons. Promovendo uma menor atividade da bomba de Na⁺/K⁺ diminuindo o efluxo do sódio e dessa forma aumentando a pressão arterial.

4.5.3 Diabetes

O Diabetes mellitus (DM) é um conjunto de doenças metabólicas geradas como consequência de problemas no mecanismo de produção e/ou deficiência da ação da insulina em tecidos periféricos (ADA, 2013). Sendo caracterizada principalmente pela ocorrência de hiperglicemia (por altos níveis de concentração de glicose no sangue) (PASQUALOTTO; ALBERTON; FRIGERI, 2012).

Há uma dupla relação entre a diabetes e a dislipidemias. As dislipidemias tanto podem causar resistência à insulina quanto a diabetes pode causar hiperlipemias.

Existe uma teoria proposta em que a resistência à insulina e a maior produção de glicose em pessoas obesas e portadoras de DM do tipo 2, ocorra pelo aumento da concentração de ácidos graxos livres. O ligeiro aumento de insulina pode levar a ativação da lipase das células adiposas e consequentemente o aumento da concentração de ácidos graxos livres na corrente sanguínea. Os ácidos graxos livres atuam impedindo a captação de glicose, por dificultar o acoplamento da insulina ao seu receptor. Como a glicose circulante não é

captada pelo fígado, o hepatócito entende que falta glicose e inicia o processo de síntese de glicose aumentando ainda mais a glicemia e suas repercussões (PORTH, 2002).

Já as hiperlipemias ocorrem devido à resistência à insulina e a obesidade. Esses fatores estão presentes na maior parte da população diabética, o que justificam as desordens lipídicas pontuadas pelas hipertrigliceridemia, redução do HDL-c, e elevação dos níveis de LDL-c (LUCENA, 2014). Isso acontece devido à resistência insulínica, como a insulina não é capaz de suprimir a atividade da lipase hormônio-sensível, ocorre o aumento da lipólise nos tecidos periféricos, especialmente no tecido adiposo visceral, com consequente liberação de ácidos graxos para a circulação portal e aumento do aporte destes para o fígado. Por outro lado, a hiperinsulinemia presente nos estados de resistência insulínica leva à ativação de SREBP-1c (**sterol regulatory element binding protein**) no fígado, aumentando a síntese hepática de ácidos graxos. O aumento do aporte de ácidos graxos livres para o fígado, somado ao aumento de sua síntese e da secreção de ApoB levam à maior produção de VLDL (ADIELS et al., 2008). Na circulação, o aumento do número de partículas de VLDL funciona como substrato para maior ação CETP. Com isso, tanto partículas de LDL quanto de HDL se enriquecem em triglicerídeos, tornando-se mais susceptíveis a ação da enzima lipoproteína lipase hepática. Sob ação da LPL hepática, as LDL ficam menores e mais densas, o que lhes confere maior potencial aterogênico, por terem maior acesso à íntima arterial e maior potencial de oxidação.

Com relação à HDL, sabe-se que o seu enriquecimento em triglicerídeos, associado ao maior remodelamento pela LPL hepática, desestabiliza a partícula aumentando seu catabolismo (RASHID et al., 2003). Nos estados de resistência insulínica, há aumento da ApoC-III que inibe a lipoproteína lipase (LPL) circulante, prejudicando a formação de partículas de HDL, visto que a ação da LPL sobre quilomícrons e VLDL fornece fosfolípidos e colesterol livre para a síntese de partículas precursoras das HDL. Além disso, o aumento dos ácidos graxos livres presente nesta condição prejudica a ação da LPL, uma vez que estes se concentram na interface partícula-enzima, dificultando a interação da LPL com quilomícrons e VLDL (LEANÇA, 2012).

Em um estudo realizado em 2013, no município de Juazeirinho-PB dos 31 diabéticos presentes no estudo, 29 apresentaram alterações lipídicas (93,5%) mostrando uma correlação entre as duas doenças (LUCENA, 2014).

4.5.4 Pancreatite

A pancreatite é uma desordem inflamatória súbita ou progressiva, classificada como aguda e crônica. Embora possam ser causadas por etiologias semelhantes, podem ter histórias naturais diferentes (SAEZ, 2012). Manifesta-se clinicamente por dor abdominal e níveis séricos elevados das enzimas pancreáticas (CASTRO, 2012).

É causada principalmente por colelitíase e etilismo, correspondendo a cerca de 80% dos casos, a hipertrigliceridemia ocupa o terceiro lugar nesta colocação possuindo uma frequência de 1,3 a 11 (SOTO et al., 2009). Para induzir a pancreatite são necessários níveis séricos de triglicerídeos (TG) ≥ 1.000 mg/dL. Tanto as hiperlipemias primárias como as secundárias estão associadas com pancreatite induzida por triglicerídeos (CASTRO, 2012).

A patogenia específica de como a hipertrigliceridemia pode causar a pancreatite aguda ainda não está muito clara, no entanto diversos estudos em animais sugerem que o excesso de triglicerídeos é hidrolisado por lipases pancreáticas, como consequência desses processos os ácidos graxos livres (AGL) são formados em altas concentrações. Esses AGL sobrecarregam a capacidade de ligação da albumina e se agregam formando estruturas micelares com propriedades detergentes. Esse processo lesiona as células acinares e os capilares pancreáticos, promovendo isquemia, criando um ambiente de baixo pH e aumentando ainda mais a toxicidade. Outra causa subjacente é a hiperviscosidade devido aos níveis elevados de quilomícrons, que também levam a isquemia e acidose nos capilares pancreáticos. Além desses fatores, existem evidências indicando que os AGL danificam o endotélio levando a microtromboses e posteriormente isquemia (EWALD, 2013).

4.6 Diagnóstico

O primeiro passo para o diagnóstico é saber as causas primárias das hiperlipemias, através da anamnese completa do paciente com um destaque importante para os seguintes aspectos: histórico individual, antecedentes familiares, enfermidades cardiovasculares, fatores de risco associados, doenças anteriores, consumo de fármacos e os sinais clínicos (CALMARZA; MURILLO, 2013). Além da determinação dos níveis lipídicos (CL, TG, LDL e HDL), da função de receptores de LDL e as alterações genéticas decorrentes, já que maior parte dos portadores desta doença apresenta sintomatologia inespecífica (BERTOLAMI, 2013).

4.6.1 Histórico Individual

É importante saber quando foi detectada a hiperlipemia, quais os níveis lipídicos e qual a evolução desses valores quando associados a doenças e terapias medicamentosas (CALMARZA; MURILLO, 2013). Além disso, é bom estar atento à variação intraindividual dos lipídeos no sangue. Tem sido descrita variação de 5% a 10% para o CT e superior a 20% para os TG. Essa variação é de certa forma devida às alterações analíticas, mas também decorre de fatores ambientais como dieta, atividade física e variação sazonal, com níveis mais elevados de CT e HDL-c durante os meses de frio (XAVIER et al, 2013).

4.6.2 Histórico familiar de dislipidemia e as doenças cardiovasculares

É necessário conhecer o histórico de outros membros da família, especialmente os de primeiro grau afetados pela hiperlipemia, para estabelecer o padrão de segregação familiar. A história de doença cardiovascular, especialmente nos parentes de primeiro grau (pais, irmãos e filhos), em idades precoces (menos de 55 anos em homens e menos de 65 anos nas mulheres) ajudará a atender a carga hereditária e a gravidade do risco cardiocascular (CALMARZA; MURILLO, 2013).

4.6.3 Fatores de risco associados

Os fatores de riscos mais comuns são o tabagismo, sedentarismo (CALMARZA; MURILLO, 2013), álcool, dietas ricas em gordura saturada e colesterol. O baixo consumo de alimentos protetores como aqueles que aumentam o HDL também tem sido relatado (ALCÂNTARA NETO et al., 2012).

4.6.4 Doenças associadas

Várias doenças estão relacionadas com o aparecimento secundário das hiperlipemias, por isso é importante identificá-las, pois elas podem contribuir no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (CALMARZA; MURILLO, 2013). As doenças comumente

envolvidas são hipotireoidismo, diabetes mellitus, insuficiência renal crônica entre outras já citadas anteriormente.

4.6.5 Associação de fármacos

Os que merecem uma atenção especial são os β -bloqueadores, tiazídicos, anticoncepcionais, corticoides e algumas terapias de reposição hormonal, visto que podem interferir no metabolismo lipídico (CALMARZA; MURILLO, 2013).

4.6.6 Sinais clínicos

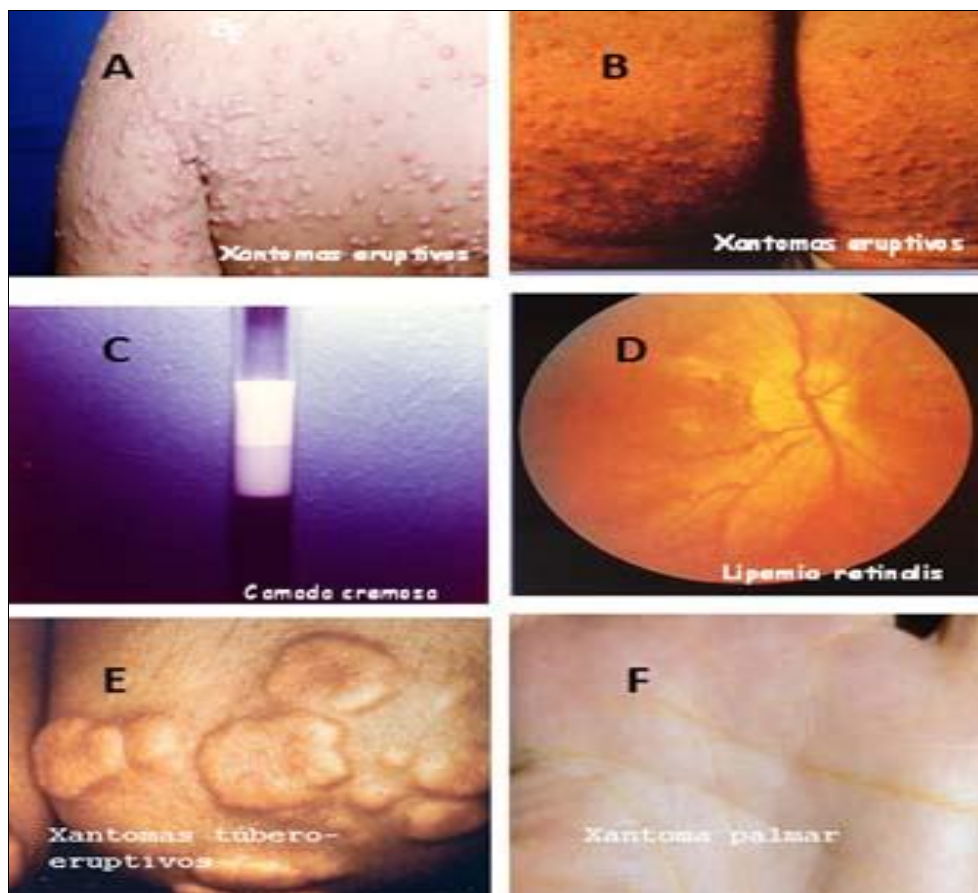
Nas hiperlipemias as características clínicas são pouco evidentes, porém, algumas delas podem nos indicar alguns sinais, como a hipercolesterolemia familiar que apresenta o arco corneal, xantomas tendíneos e xantelasmas (Figura 7), enquanto nas hipertrigliceridemias graves (Figura 8) podem ser evidenciados xantomas eruptivos, lipemia retinalis. Na disbetalipoproteinemia (por aumento de IDL – lipoproteína de densidade intermediária) o xantoma é do tipo tuberoso (Figura 8), enquanto na hipoalfalipoproteinemia pode ocorrer o xantoma plano (Figura 8) (IZAR; FONSECA; FONSECA, 2011).

Figura 7: Manifestações da hipercolesterolemia familiar. A: Xantelasma e arco corneal. B: Xantomas tendíneos.



Fonte: (IZAR; FONSECA; FONSECA, 2011)

Figura 8: Manifestações das hipertrigliceridemias primárias. A e B: Xantomas eruptivos. C: Plasma lipêmico. D: Lipemia retinalis. E: Xantoma tuberoso. F: Xantoma palmar.



Fonte: (IZAR; FONSECA; FONSECA, 2011)

4.6.7 Determinações lipídicas

Colesterol total e suas frações podem ser determinados por diversos métodos laboratoriais, porém, os resultados desses métodos muitas vezes não exibem completa correspondência e são expressos de maneiras variadas. Esta noção é importante para a interpretação dos resultados, isto porque, os valores numéricos fornecidos irão depender do método empregado (LABTEST, 2003).

4.6.7.1 Determinação do colesterol

A determinação do colesterol total inclui a medição das formas livres e esterificadas, sendo que dois terços do colesterol total encontrado no plasma estão na forma de éster e o

restante na forma livre. Portanto, o conhecimento químico de diferentes métodos de medição assim como as vantagens e as limitações na escolha do método a ser empregado são de suma importância (LABTEST, 2003).

4.6.7.1.1 Métodos químicos

4.6.7.1.1.1 Método de Liebermann-Burchard

A primeira análise química do colesterol foi descrita por Liebermann em 1885, e mais tarde por Burchard, em 1889 (ROCHE, 2000). Logo após esses dois experimentos foram unidos formando a reação de Lieberman-Buchard. O método baseia-se na utilização do ácido sulfúrico concentrado, adicionado a uma solução de colesterol em anidro acético (TEXEIRA, 2010). Essa reação é composta de duas fases:

1ª Fase: Ocorre a desidratação através da adição de ácidos (sulfúrico e acético) com consequente formação de íon carbônio (PEREIRA, 2008).

2ª Fase: Nesta parte da reação adiciona-se ao íon carbônio anidrido acético e logo após o ácido sulfúrico, que funciona como agente oxidante resultando na formação de produto final de cor verde (Cátion pentaenílico) (PEREIRA, 2008).

A determinação do colesterol poderá ser realizada, medindo-se a absorção do complexo reagente-colesterol em torno de 550nm (TEXEIRA 2010).

4.6.7.1.1.2 Método de Zlatkis, Zak e Boyle

Nesse procedimento as amostras são extraídas em álcool-acetona, o resíduo seco que contém o colesterol total é dissolvido em ácido acético, logo após adiciona-se um reativo colorido de $\text{FeCl}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, obtendo-se um produto de cor violácea (cátion tetraenílico) que pode ser medido em cerca de 550 nm, no espectrofotômetro (BENNINGTON, 2000).

4.6.7.1.1.3 Método de Leffler-Mcdougald

No método de Leffler- Mc Dougald utiliza-se o isoprpanol para precipitar as proteínas e, ao mesmo tempo, extrair o colesterol. Em uma alíquota do extrato, adiciona-se o reativo férrico-acético que, em meio sulfúrico, forma um composto colorido, que é determinado espectrofotometricamente (TEXEIRA 2010).

4.6.7.1.1.4 Método de Abell e Kendall

O método de Abell e Kendall é específico do colesterol, mas é complexo e exige o uso de reagentes corrosivos (ABELL L. et al.,1952).

Este método é um dos mais precisos pra determinação do colesterol no plasma. Os ésteres de colesterol saponificam-se com KOH, para formar colesterol livre. O colesterol livre é extraído usando o éter de petróleo, este solvente logo após e evaporado, utilizando-se nitrogênio. O resíduo é tratado com o reativo de Liebermann-Buchard (anidrido acético, ácido sulfúrico concentrado e ácido acético) (BENNINGTON, 2000).

4.6.7.1.2 Métodos enzimáticos

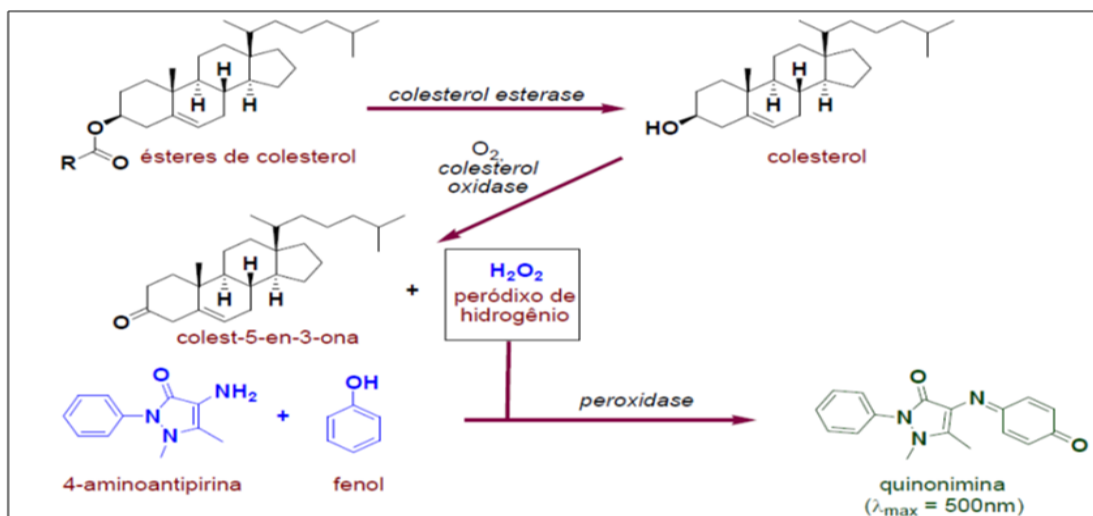
Em 1974, Roeschlau e Allain descreveram o primeiro método totalmente enzimático para determinação do colesterol (ROESCHLAU, 1974). Este método consiste na utilização de enzimas de microrganismos que atua sobre o CL (PEREIRA, 2008). Atualmente, este é o método mais empregado pela maioria dos laboratórios (MOTTA, 2009). Visto que apresentam uma ótima reprodutibilidade, sensibilidade, especificidade, além de descartar o uso de ácidos fortes (PEREIRA, 2008).

4.6.7.1.2.1 Método Oxidase/Peroxidase

O princípio do teste baseia-se na determinação do colesterol por meio da ação de enzimas, em que os ésteres do colesterol da amostra são hidrolisados pela colesterol-esterase, produzindo colesterol livre. Este em presença da colesterol-oxidase e de oxigênio, produz peróxido de hidrogênio (MBIOLOG DIAGNÓSTICOS, 2011). O peróxido de hidrogênio é

determinado pela reação de Trinder, que consiste na ação da peroxidase em presença de um reagente fenólico, (fenol) e 4-aminoantipirina, produzindo um composto corado (quinoneimina) (PEREIRA, 2008). A quinoneimina é analisada por espectroscopia na região do visível, com máximo de absorção em torno de 500 nm. A cor formada é proporcional à concentração de colesterol presente na amostra (figura 9) (MBIOLOG DIAGNÓSTICOS, 2011).

Figura 9: Esquema de determinação do colesterol pelo método oxidase/ peroxidase



Fonte: (NEVES, 2013 P. 27)

Nas análises de colesterol, os principais interferentes são: ácido ascórbico (acima de 10 mg dL^{-1}), hemoglobina (acima de 180 mg dL^{-1}), bilirrubina (acima de 5 mg dL^{-1}) e lipemia (triglicerídeos acima de 2600 mg dL^{-1}) (NEVES, 2013).

Para se determinar a concentração de colesterol total na amostra analisada, utiliza seguinte fórmula:

$$\text{Colesterol Total (mg/dL)} = \text{Absorbância do Teste} / \text{Absorbância do padrão} \times 200 \quad (1)$$

4.6.7.1.3 Outros métodos

Outros métodos de ensaio para determinação do colesterol incluem a cromatografia gasosa e a cromatografia líquida de alto desempenho, que são usados principalmente como métodos de pesquisa.

Um método definitivo denominado Diluição Isotópica foi estabelecido para a dosagem do colesterol e utiliza a cromatografia de gás em associação com a espectrometria de massa. O **National Institute of Standards and Technology** (NIST-USA) utiliza este método de ensaio para determinar valores assinalados para materiais de referência. Os métodos definitivos são muito trabalhosos e de custo elevado, não sendo adequados para uso na rotina dos laboratórios (LABTEST, 2003).

4.6.7.2 Determinação dos triglicerídeos

Segundo Pereira (2008), a determinação dos triglicerídeos pode ser realizada por diversos métodos, porém todos eles de modo geral envolvem três fases principais:

1ª fase- Nesta fase ocorre a extração lipídica, através da utilização do clorofórmio-metanol ou isopropanol. Posteriormente os triglicerídeos são extraídos seletivamente por divisão de fase utilizando como solvente o isopropanol-nonano ou isopropanol-heptano.

2ª fase- Corresponde a fase de hidrólise alcalina. Onde ocorre a saponificação ou esterificação, cuja finalidade é a liberação do glicerol.

3ª fase- Dosagem do glicerol liberado

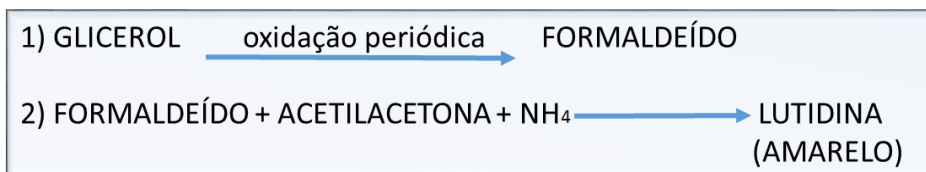
4.6.7.2.1 Métodos químicos

A partir do glicerol formado podemos utilizar três métodos para a formação do cromóforo:

- a) reação com fenilhidrazina e ferricianeto para produzir um formazan vermelho;
- b) condensação com ácido cromotrópico em presença de ácido sulfúrico;
- c) condensação com acetilacetona e amônia para formar 3,5-diacetil-1,4-dihidrolutidina (lutidina) através da reação de Hantzsch (figura 10).

Este último método é a reação mais comumente usada, podendo ser quantificada colorimetricamente) (LABTEST, 2003).

Figura 10: Determinação do glicerol por condensação com formação resultante de Lutidina.

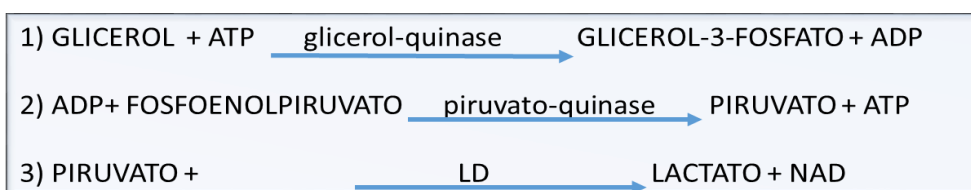


Fonte: (PEREIRA, 2008, p.133)

4.6.7.2.2 Métodos enzimáticos

Existem vários ensaios para a determinação do glicerol liberado pela hidrólise dos triglicerídeos. Em um deles, o glicerol livre liberado dos triglicerídeos pela lipase, reage com o ATP em presença da glicerol-quinase para produzir glicerol-3-fosfato e ADP. O ADP formado nesta reação é refosforilado, em uma reação catalisada pela piruvato-quinase para formar ATP e piruvato. O piruvato é enzimaticamente reduzido em presença de NADH pela lactato desidrogenase (LD), produzindo lactato e NAD⁺ (figura 11). O decréscimo da absorbância, como resultado do consumo de NADH é monitorado em 340 nm, e é proporcional a concentração dos triglicerídeos na amostra (MOTTA, 2009).

Figura 11: Determinação do glicerol através de reações químicas enzimáticas envolvendo a glicerol-quinase, piruvato-quinase e lactato desidrogenase.

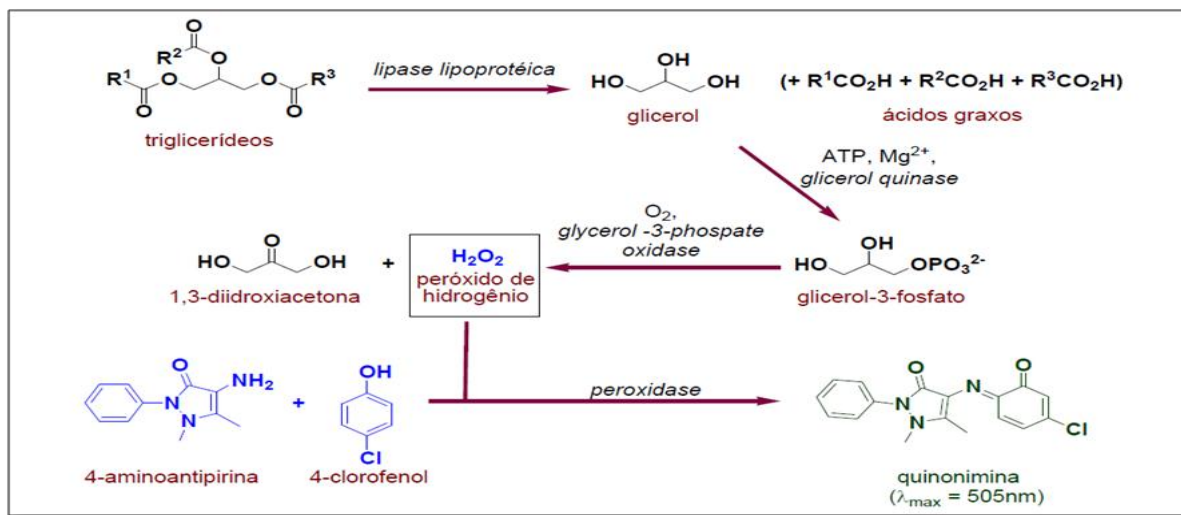


Fonte: (PEREIRA, 2008, p.134).

Atualmente têm sido mais utilizados para a determinação do TG o método de hidrólise enzimática. Esta técnica possui maior vantagem, pois a hidrólise é completa e também simplifica o procedimento (PEREIRA, 2008). A reação de hidrólise de triglicerídeos, é mediada pela enzima lipoproteína lipase, levando a formação do glicerol (juntamente com os ácidos graxos ou seus respectivos sais). Este é fosforilado, em presença de ATP, Mg²⁺ e glicerolquinase, a glicerol-3-fosfato. Este, por sua vez, é seguidamente oxidado a dihidroxiacetona pela ação de oxigênio em conjunto com a enzima glicerol-3-fosfato-oxidase.

O peróxido de hidrogênio é formado nessa etapa da oxidação. Na presença da enzima peroxidase, peróxido de hidrogênio, 4-aminoantipirina e 4-clorofenol ocorre à formação da quinoneimina que possui absorção máxima em 505 nm (NEVES, 2013). A intensidade da cor vermelha formada é diretamente proporcional à concentração de TG na amostra (figura 12) (PEREIRA, 2008).

Figura 12: Esquema de determinação dos triglicerídeos pelo enzimático-colorimétrico



Fonte: (NEVES, 2013, p.26).

Nas análises dos triglicerídeos, os principais interferentes são: ácido ascórbico (mesmo em baixas concentrações), bilirrubina (acima de 5mg dL-1), álcool, contraceptivos orais e estrógeno, além de luz direta (NEVES, 2013). O jejum de 12 horas é absolutamente necessário para a determinação das triglicerídeos .

4.6.7.3 Determinação das lipoproteínas e subclasses

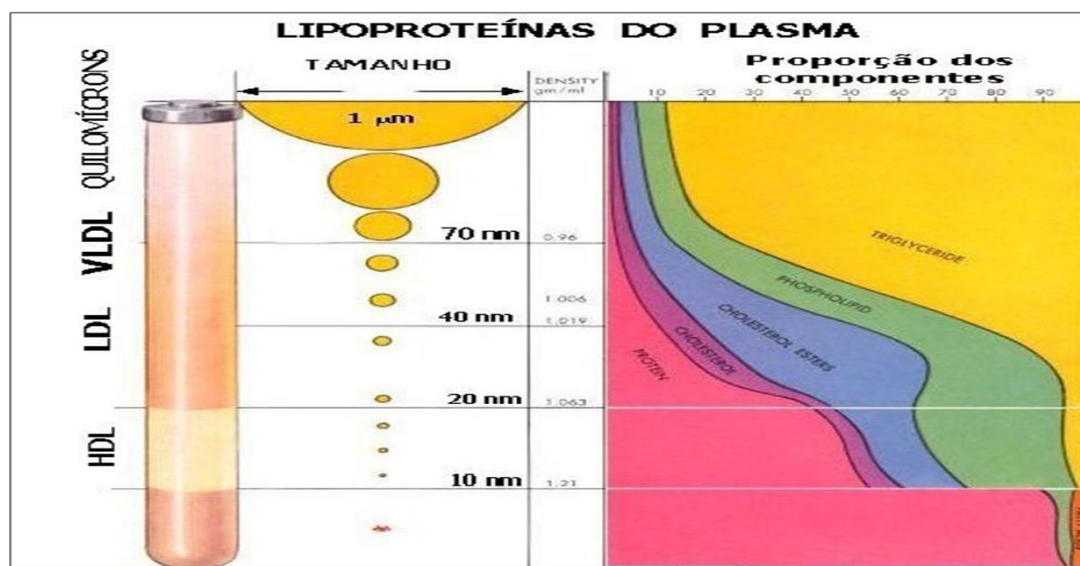
As lipoproteínas podem ser analisadas por várias metodologias, dentre as quais podemos citar a ultracentrifugação, eletroforese e métodos químicos para determinar o colesterol contido na HDL.

4.6.7.3.1 Ultracentrifugação

Este método baseia-se na separação das lipoproteínas com base em sua densidade (ERICHSEN et al., 2009). Quando a força da centrifuga é aplicada a uma solução, as partículas que são mais pesadas que o solvente sedimentam, e as mais leves do que os solventes flutuam na superfície. Nesta técnica o plasma é coberto por um solvente de densidade conhecida, após um tempo de centrifugação a lipoproteína migra para a superfície onde ela é coletada (BAYNES; DOMINICZAK, 2011).

A figura 13 é um esquema comparativo das lipoproteínas: o tubo de ensaio representa a distribuição após ultracentrifugação. Os quilomícrons são os maiores e mais leves devido à alta proporção de lipídeos, especialmente triglicerídeos. À medida que o tamanho da partícula diminui aumenta a densidade, porque a proporção relativa de proteínas (apoproteínas) aumenta.

Figura 13: Esquema comparativo da determinação de lipoproteínas por ultracentrifugação



Fonte: (UNICAMP, 2014)

O método de ultracentrifugação além de determinar as lipoproteínas, é capaz de determinar as subfrações equivalentes a elas, por exemplo, a ultracentrifugação por gradiente, tem se mostrado importante na determinação e identificação de partículas de LDL. Essas lipoproteínas tem alto poder aterogênico, devido sua maior capacidade de penetração na parede arterial, degradação lenta, susceptibilidade oxidativa, menor afinidade por receptores de LDL além de possuírem um grande potencial de interação com as peptioglicanas da parede

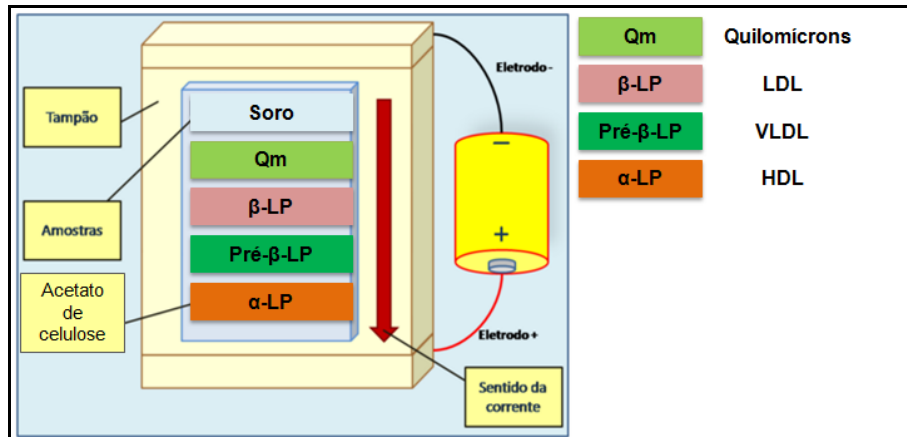
arterial. Esse tipo de ultracentrifugação revela a presença de quatro bandas de LDL (I a IV) (TOÉ, 2007).

As subfrações I e II são maiores e menos densas e não possuem capacidade aterogênica. A subfração III corresponde às pequenas e densas, responsáveis pela capacidade aterogênica (SOUZA, 2013). A LDL-IV dificilmente é visualizada nessa técnica, pois podem ser confundidas com HDL e Lp (a*) (TOÉ, 2007).

4.6.7.3.2 Eletroforese

As lipoproteínas são formadas por lipídeos que não possuem carga, e proteínas carregadas (PEREIRA, 2008). A união de distintos aminoácidos, e a quantidade destes presentes nas proteínas conferem a elas peso molecular e cargas elétricas. A técnica de eletroforese separa as proteínas através da atração dos íons em um campo elétrico. As frações separadas são visibilizadas a partir de corante sensível a proteínas. Para a realização deste método, amostras de soro humano, rica em proteínas, são aplicadas sobre um meio, em seguida, sofre a ação de um potencial elétrico gerado por um polo positivo (ânodo) e outro negativo (cátodo). Esse potencial provoca a migração das proteínas em direção ao ânodo e de acordo com o peso molecular ou carga elétrica destas, elas percorrem distâncias distintas, gerando diferentes bandas (SILVA; LOPES; FARIAS, 2008). Se o meio aplicado, ou seja, o suporte usado for acetato de celulose a separação ocorre em função da carga elétrica das lipoproteínas (figura 14). As alfa-lipoproteínas migram mais, devido seu maior conteúdo proteico, já os quilomícrons migram menos, devido sua quantidade reduzida de proteínas. Este método atualmente está em desuso, pois a separação das frações lipoproteicas não ocorre com nitidez (PEREIRA, 2008).

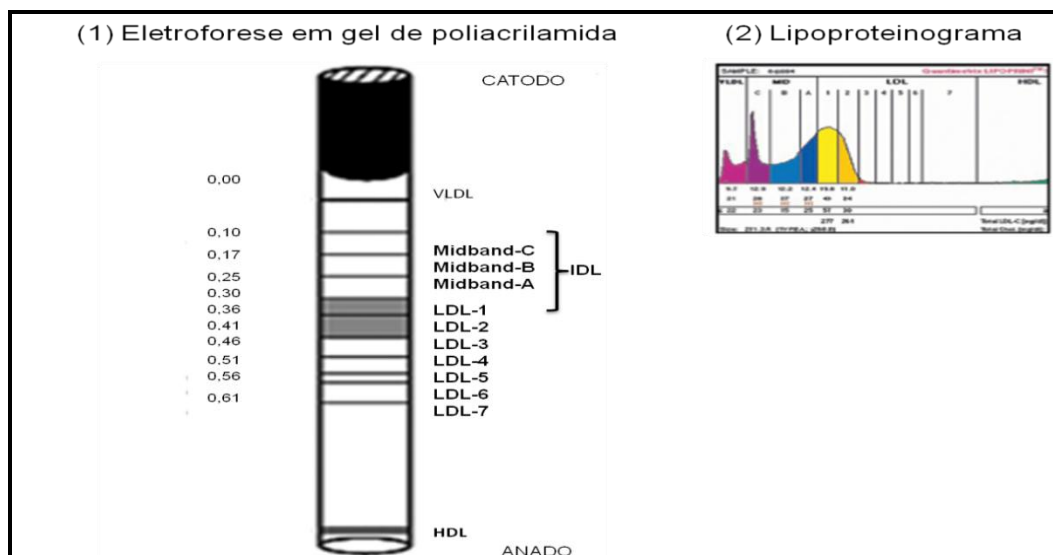
Figura 14: Separação eletroforética das lipoproteínas em acetato de celulose



Fonte: Adaptado (http://creationwiki.org/pt/Elektroforese_em_gel)

Atualmente o suporte mais utilizado é o gel de poliacrilamida, o método de separação ocorre em função do tamanho das lipoproteínas e, secundariamente em função da quantidade de cargas elétricas (PEREIRA, 2008). Este método é capaz de identificar até 12 bandas, das lipoproteínas e suas frações (figura 15). É o único teste de diagnóstico, aprovado pela FDA, para separação e quantificação de LDL-c (SOUZA, 2013). As bandas são processadas em um lipoproteinograma sendo possível observar as alterações séricas dos lipídeos.

Figura 15: Separação eletroforética das lipoproteínas em gel de poliacrilamida



Fonte: (<http://www.germanodesousa.com/page/doencas/article/dislipidemias/>)

4.6.7.3.3 Determinação por quantificação

É o método de análise de lipoproteína que usa a espectroscopia por Ressonância Nuclear Magnética (RNM), e faz a mensuração através de um sinal natural emitido pelo grupo metil dos lipídeos plasmáticos. A maior vantagem deste método é ser capaz de mensurar o tamanho, a concentração e o conteúdo lipídico das subclasses de VLDL, LDL e HDL simultaneamente, entre elas as partículas de LDL pequena e densa, importantes na aterogênese (TOÉ, 2007).

4.6.7.4 Determinação do colesterol-HDL

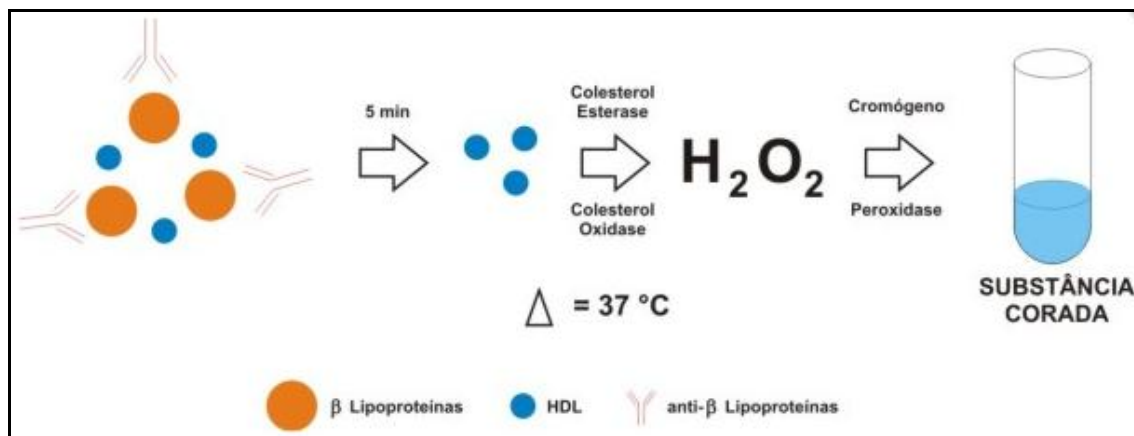
4.6.7.4.1 Método por precipitação

O fundamento deste método consiste em tratar amostras com ácido fosfotúngstico e cloreto de magnésio promovendo a precipitação dos quilomícrons, VLDL e LDL. Após centrifugação, a fração HDL que permanece no sobrenadante é determinada utilizando-se os mesmos métodos enzimáticos citados para determinação do colesterol total (CAON; TAVARES, 2013).

4.6.7.4.2 Método direto com anticorpos

Encontra-se disponível no mercado metodologias direta através de precipitação para a dosagem de HDL-c. O método direto utilizando anticorpos, consiste em uma reação que ocorre em duas etapas: na primeira etapa, anticorpos anti β -lipoproteína humana se liga às proteínas de baixo peso molecular (LDL-c, VLDL-c e quilomícrons) deixando livre o HDL-c. Na segunda etapa as enzimas colesterol-esterase e colesterol-oxidase, numa sequência de reações formam peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Este, em presença da peroxidase e de uma substância cromógena, forma um composto corado, que pode ser quantificado pelos métodos convencionais, figura16 (BIOTÉCNICA, 2011).

Figura 16: Determinação de HDL-c através do método direto com precipitação.



Fonte: (BIOTÉCNICA, 2011)

Uma das vantagens desse método é que a bilirrubina até 60 mg/dL, lipemia (triglicerídeos até 1.800 mg/dL), hemólise (hemoglobina até 1.000 mg/dL) não interferem no ensaio (CAON; TAVARES, 2013).

4.6.7.4.3 Método direto que utiliza a heparina e o Mn^{2+} ou Ca^{2+}

Na presença da heparina e dos íons Mn^{2+} ou Ca^{2+} , o HDL-c formam complexos solúveis. Através de um agente seletivo em meio ácido, as HDL precipitam e são separadas através da ultracentrifugação, determinando-se o colesterol no precipitado. Porém essa determinação não pode ocorrer por métodos enzimáticos visto que os íons cálcio e magnésio interferem no método (PEREIRA, 2008).

4.6.7.4.4 Método enzimático homogêneo

Atualmente existe um novo método automatizado para determinação do colesterol-HDL no soro ou plasma, onde são empregadas enzimas modificadas pelo polietilenoglicol (PEG), sulfa de alfa-ciclodextrina e dextrano. As enzimas modificadas, colesterol-esterase e colesterol-oxidase apresentam atividades catalíticas seletivas frente às frações lipoproteicas, aumentando a atividade na seguinte ordem: LDL < VLDL < Quilomícrons < HDL. A presença de íons magnésio e sulfato de alfa-dextrina diminui a reatividade do colesterol, especialmente nos quilomícrons e nas VLDL, sem necessidade de precipitação. O colesterol ligado a HDL é determinado através da reação de Trinder (PEREIRA, 2008).

4.6.7.5 Determinação de LDL

Vários métodos para a determinação direta da concentração de LDL estão disponíveis atualmente, como imunoseparação, colorimetria enzimática e beta quantificação (LABTEST, 2011).

4.6.7.5.1 Imunoseparação

Este método consiste na utilização de perolas de látex, revestidas com antissoro policlonal purificado, com afinidade a apoproteínas humanas específicas, as quais removem o HDL e VLDL da amostra. Após rápida incubação, seguida de centrifugação, o LDL-c presente no sobrenadante é determinado através de métodos enzimáticos (PEREIRA, 2008).

4.6.7.5.2 Método colorimétrico enzimático

Os métodos colorimétricos enzimáticos atuais para a determinação do LDL-c, utilizam reagente que contem detergentes. Estes solubilizam apenas as lipoproteínas não LDL-c. O colesterol liberado dessas lipoproteínas é então consumido pelas enzimas colesterol-esterase, colesterol-oxidase e peroxidase, não ocorrendo formação de cor. Um segundo detergente solubiliza a lipoproteína LDL, permitindo o seu consumo pelas enzimas anteriores, levando a formação de peróxido de hidrogênio. O peróxido de hidrogênio formado reage com um cromógeno, ocorrendo à formação de cor. O teor de colesterol da fração LDL-c é determinado pelo sistema enzimático similar ao do colesterol total. A intensidade de cor formada é diretamente proporcional à concentração de LDL-c na amostra (SILVA; ANDRADE, 2012).

4.6.7.5.3 Quantificação beta

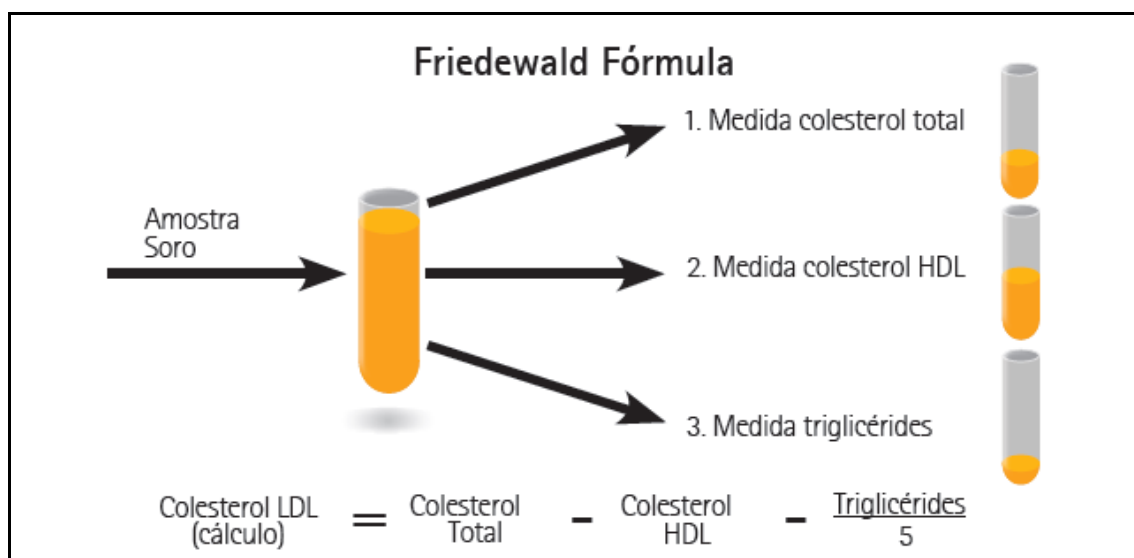
É um método similar ao utilizado com a ultracentrifugação para a separação do HDL-c. Foi denominada quantificação beta, porque as LDL são também denominadas lipoproteínas de migração beta na terminologia eletroforética. Uma amostra igual a 5 mL de plasma é transferida para um tubo especial para ultracentrifugação, sendo superposta cuidadosamente

1 ml de salina com densidade 1,006kg/l (NaCl 150 mmol/l). O tubo é selado e centrifugado por tempo e força centrífuga predefinida. Em seguida o tubo é cortado por um aparelho especial, no limite da densidade 1, 006, para separar o sobrenadante contendo as VLDL, que é descartado. A porção contendo as HDL e LDL é transferida quantitativamente, promove-se a precipitação do colesterol HDL, por método já descrito na dosagem do HDL-c. O colesterol do sobrenadante é medido pelo método de Abell-Kendall. Pode-se também utilizar um método enzimático bem padronizado com vistas à redução de custos (LABTEST, 2003).

4.6.7.5.4 Determinação do LDL pela formula de Friedewald

O uso da fórmula introduzida por Friedewald e colaboradores em 1972. Esta fórmula permite estimar o valor de LDL a partir de valores plasmáticos do colesterol total, triglicerídeos e HDL (figura, 17) (LABTEST, 2011). O método de cálculo através da equação de Friedewald é o procedimento mais frequente, usado para calcular o valor do LDL-c. Porém algumas condições são exigidas para que os resultados sejam confiáveis e possam ser considerados como tendo exatidão adequada. As principais condições são: as concentração dos triglicerídeos deve ser menor que 400 mg/dl, a amostra não deve conter quilomícrons e beta-VLDL (característica da hiperlipoproteinemia tipo III) (LABTEST, 2003).

Figura 17: Determinações envolvidas para a estimativa do colesterol LDL através da fórmula de Friedewald



Fonte: (LABTEST, 2011).

4.6.7.6 Determinação de VLDL

Segundo Pereira (2008), a determinação de VLDL pode ser determinada pela formula:

$$CL-VLDL = TG/5 \quad (2)$$

Esta formula somente pode ser usada quando os valores de triglicerídeos forem inferiores a 400 mg/dl.

4.6.7.7 Colesterol não-HDL

Segundo Xavier et al., (2013) , o colesterol não-HDL é usado como estimativa para o número total de partículas aterogênicas no plasma (VLDL + IDL + LDL) e refere-se também aos níveis de ApoB. O colesterol não-HDL é calculado facilmente pela subtração do HDL-C do CT:

$$\text{Colesterol não-HDL} = CT - HDL-c. \quad (3)$$

O colesterol não-HDL pode fornecer melhor estimativa do risco em comparação com o LDL-c, principalmente nos casos de hipertrigliceridemia associada ao diabetes, à síndrome metabólica ou à doença renal.

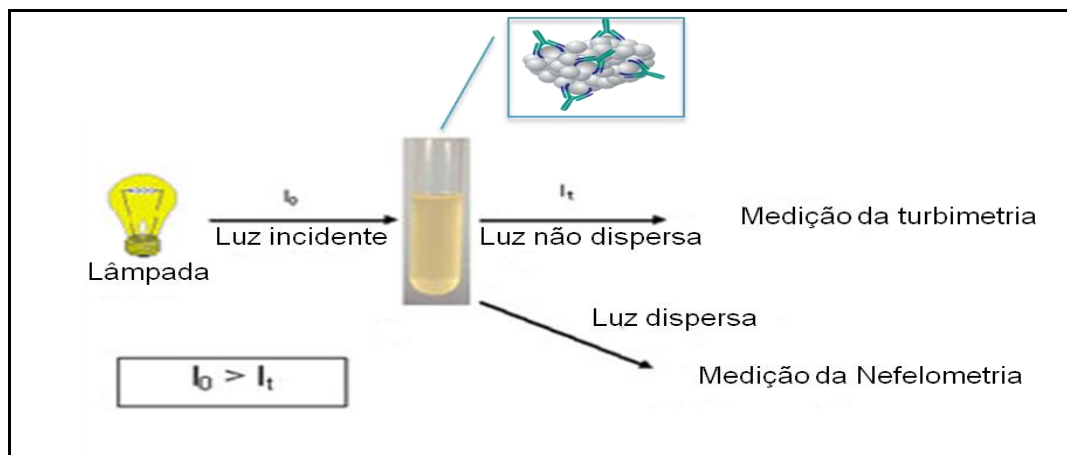
4.6.7.8 Determinação de lipoproteína (a*) e apoproteínas por nefelometria e imunoturbimetria

A lipoproteína (a*) e as apoproteínas podem ser determinadas através de métodos, imunoturbimetricos e nefelometria.

A Nefelometria é uma técnica usada para medir as concentrações de IgA, IgM e IgG e outras proteínas plasmáticas de uma amostra. Um aparelho específico que mede a turbidez é utilizado, mede a difração (desvio) da luz ao passar por uma solução contendo complexos imunológicos.

Já a Imunoturbidimetria mede a diminuição da luz ao passar por um complexo antígeno-anticorpo, em outras palavras, a turbidimetria mede o quanto a solução antígeno-anticorpo absorve da luz e o quanto ela deixa passar. Essa técnica, assim como a nefelometria, é usada para medir a concentração plasmática de diversas proteínas (figura 18).

Figura 18: Esquema comparativo dos métodos de nefelometria e turbimetria



Fonte: (<http://elblogdeadepi.blogspot.com.br/p/resumen-analisis-bioquimico-fundamentos.html>)

4.6.7.9 Determinação genética das apoproteínas

Nas hiperlipemias é importante fazer a determinação genética de alguns componentes, como ,por exemplo, das apoproteínas. Isto inclui o sequenciamento da região codificadora do dos gene Apo (SANTOS 2012).

Para a realização da análise genética é realizada a coleta de sangue periférico em tubo contendo EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético), obtendo-se o DNA (ácido desoxirribonucleico) genômico de leucócitos. A extração de DNA consiste em basicamente dois procedimentos principais: a lise das células presentes na amostra e a purificação do DNA. Após a lise das células, o DNA deve ser separado dos restos celulares e das proteínas, precipitado e suspenso em volume adequado de água ultrapura ou soluções-tampão adequadas (OLIVEIRA et al, 2007).

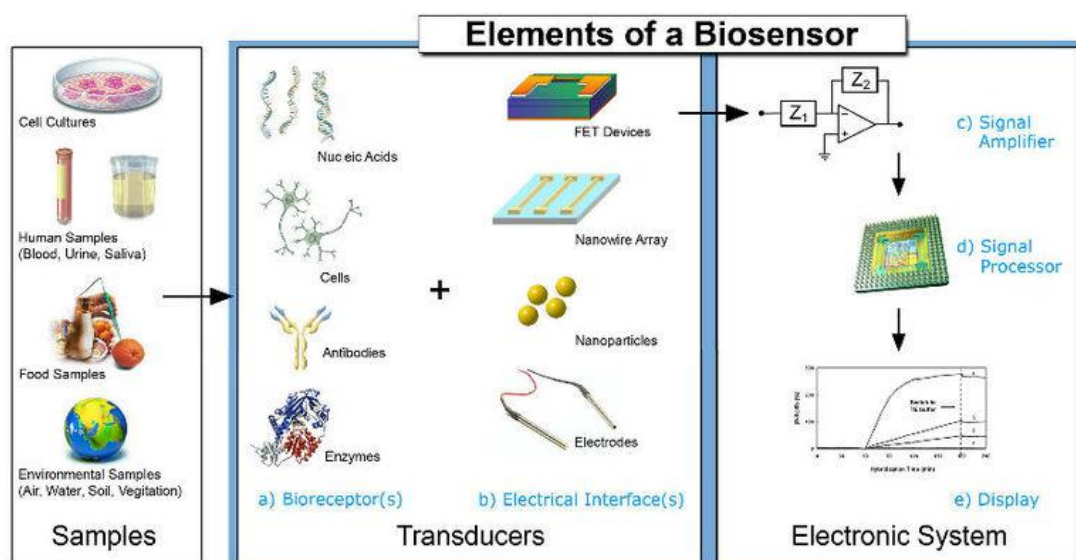
As regiões de interesse do(s) gene(s) em estudo são amplificadas por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR). A técnica de PCR proporciona a amplificação de sequencias de DNA (OLIVERA et al, 2007) Os produtos de amplificação obtidos ,são analisados por meio de eletroforese e submetidos à digestão por enzimas de restrição, no caso da ApoB, comparados com sequências-padrão (SANTOS, 2012).

4.6.7.10 Novas técnicas para detecção do perfil lipídico

4.6.7.10.1 Biossensores

Nos laboratórios os custos e o tempo para determinação do colesterol são relativamente altos, tais ensaios são realizados utilizando-se equipamentos de grande porte e reagentes caros, podendo durar longas horas para gerar resultados. Além disso, esses equipamentos não são portáteis, são relativamente onerosos, sem exceção, necessitam de calibração periódica. Cada vez mais, há a necessidade de um teste eficiente, que permita a determinação conveniente e rápida do colesterol, tudo isso tem atraído o interesse público (FANG; HE; CHEN, 2011). Por isso vários biossensores vem sendo desenvolvidos. O princípio de funcionamento de um biossensor está fundamentado na utilização de um sistema que contém dois componentes: o biorreceptor, que é o elemento de reconhecimento, que permite ocorrência da reação bioquímica ou a ligação específica com o alvo (amostra=analito); e o transdutor, que recebe o sinal produzido entre o biorreceptor e a amostra, e o quantifica, gerando o resultado em sinais (GASPAR, 2010). Na Figura 19, pode-se observar uma representação esquemática do funcionamento de um biossensor.

Figura 19: Representação esquemática de um biossensor



Fonte: (http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Biosensor_System.jpg)

Em 2001, na Itália Bongiovanni et al, desenvolveram um biossensor eletroquímico para determinação do colesterol livre. O método consiste em um sensor multienzimático no qual uma peroxidase extraída de rábano silvestre e a colesterol-esterase, são retidas fisicamente dentro de um filme polimérico, na superfície de um eletrodo. A modificação do sistema eletroquímico atua como um biossensor eficiente, uma vez que rapidamente e capaz de detectar a presença de analitos, tais como colesterol investigado, através de reações onde peróxido de hidrogénio é gerado. O sensor é relativamente estável, com potencialidades para uma aplicação bem-sucedida em análises de rotina, tendo um tempo de resposta de aproximadamente 30 segundos.

Dez anos após Fang, He e Chen (2011), desenvolveram um biossensor amperométrico, descartável e de baixo custo para a detecção do colesterol total. Este equipamento compreende, um eletrodo de detecção e um eletrodo de referência, em contato simultâneo com uma camada de reagente integrado. A camada de reagente integrado é formada por um revestimento de tinta contendo colesterol-esterase, colesterol-desidrogenase, coenzima, mediador redox, tensoativo, estabilizador, agente de enchimento e, pelo menos, um agente espessante aquoso. O biossensor mostrou-se linear, na determinação de 50-500 mg / dL de colesterol. O limite mínimo de detecção do colesterol foi de 50 mg / dL. Demonstrou uma aceitável reprodutibilidade, boa estabilidade e baixa interferência na elevação do Colesterol Total. Foi encontrada uma boa correlação, entre os valores de colesterol obtido pelo biossensor, com os testes colorimétricos comerciais.

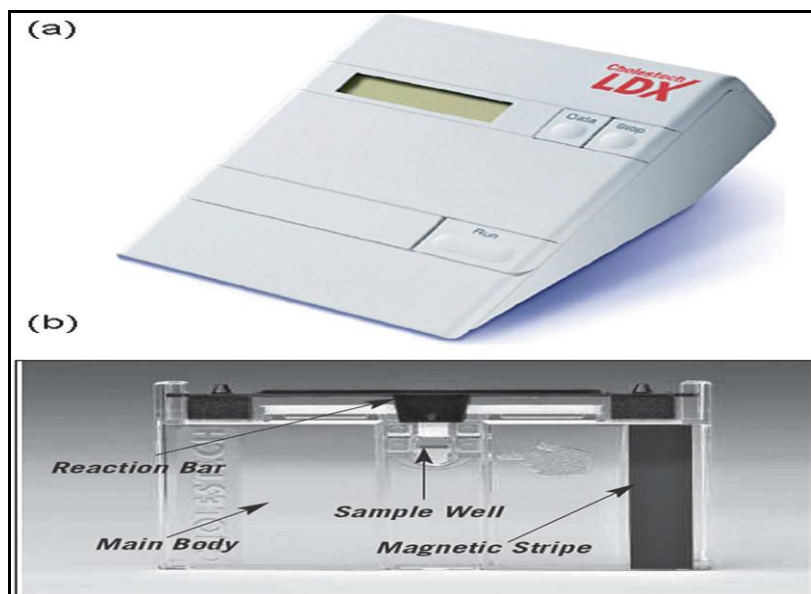
No Brasil a Roche® já disponibiliza um equipamento com funções similares a essas, o sistema Accutrend® Plus, que permite a medição em poucos minutos dos três principais fatores de riscos cardiovasculares: Glicose, Colesterol e Triglicerídeos. O aparelho mede a intensidade da cor produzida, na camada de reação da tira-teste, através de fotometria de refletância. A concentração de cada parâmetro é calculada na amostra, através de um algoritmo específico do lote. O resultado apresentado aparece sob a forma de mg/dL ou mmol/L, e é automaticamente armazenado na memória com data e hora. Porém é um método altamente dispendioso, que custa em média mil reais.

4.6.7.10.2 Ponto de teste rápido

São aparelhos portáteis capazes de mensurar a quantidade de colesterol total, HDL-c, LDL-c, TG e glicose, no sangue (capilar ou venoso), soro ou plasma. O sistema Cholestech

LDX®, combina a metodologia enzimática e a tecnologia de fase sólida para medir esses parâmetros, além disto este aparelho é capaz de medir LDL-c através da equação de Friedewald automaticamente (figura 20)(AHMADRAJI; KILLARD, 2013).

Figura 20: (a) Ponto de teste rápido (b) esquema interno de ponto de teste rápido



Fonte: (AHMADRAJI; KILLARD, 2013)

4.7.7.10.3 Índices lipídicos tetravalentes (LTI) e pentavalente (LPI) em indivíduos saudáveis

Os índices lipídicos tetravalentes (LTI) e pentavalentes (LPI) têm sido recentemente descritos como uma nova forma de avaliação do perfil lipídico. Baseado no perfil lipídico convencional e nos fatores de risco emergentes como Lp (a), apoproteína A-I e ApoB, o LTI e o LPI configuram-se como modelos na avaliação de risco global, considerando o caráter multifatorial das doenças cardiovasculares (MORAIS; OLIVEIRA; LIMA, 2013)

Para o cálculo desse índice MORAIS e colaboradores, 2013, primeiro fizeram a mensuração do colesterol total, dos triglicerídeos, HDL e do LDL através de métodos enzimáticos colorimétricos. As dosagens de ApoA-I e ApoB e Lp (a) foram realizadas pelo método de imunoturbidimetria. O LTI e o LPI foram obtidos pelas equações :

$$\text{LTI} = \text{Colesterol total} \times \text{Triglicerídeos} \times \text{Lp(a*)}/\text{HDL} \quad (4)$$

$$\text{LPI} = \text{Colesterol Total} \times \text{Triglicerídeos} \times \text{Lp(a*)} \times \text{ApoB}/\text{ApoA} \quad (5)$$

LTI descreve o perfil lipídico do paciente de forma global, é calculado através da multiplicação de três partículas aterogênicas (colesterol total, triglicerídeos e a Lp(a*)) e divisão pela concentração da partícula não aterogênica HDL. Esse índice mostra-se elevado em pacientes acometidos de doença arterial coronariana em comparação com indivíduos controle saudáveis (MORAIS; OLIVEIRA; LIMA, 2013).

O LPI compreende o produto de quatro partículas aterogênicas (colesterol total, triglicerídeos, Lp(a) e ApoB), dividido pela ApoA-I, não aterogênica. Inicialmente o LPI foi comparado em casos de DAC em relação ao LTI. O LPI avalia melhor esse parâmetro, pois engloba tanto alterações no perfil lipídico tradicional quanto fatores emergentes, como Lp(a), ApoA-I e ApoB (MORAIS; OLIVEIRA; LIMA, 2013).

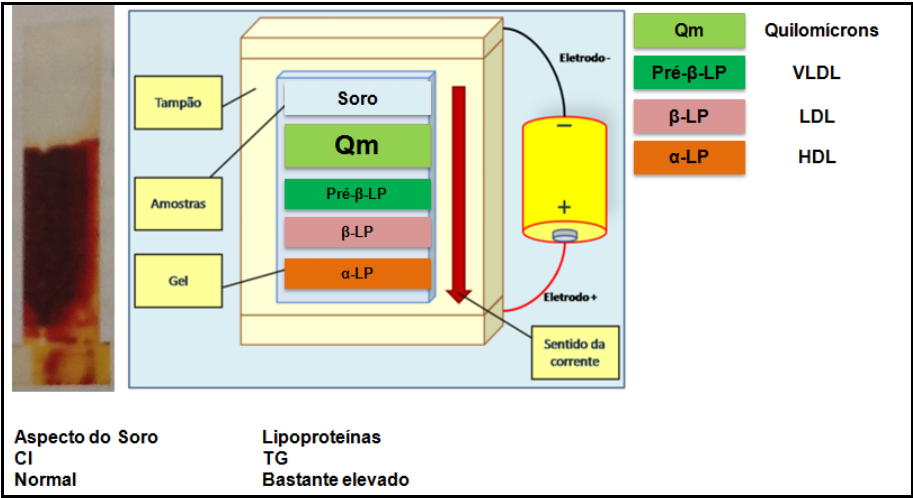
4.6.7.11 Determinação do aspecto do soro em comparação com eletroforese em gel de poliacrilamida

O estudo do soro tem se mostrado importante nas determinações bioquímicas, no tocante as hiperlipemias. Para tal avaliação o soro é refrigerado a 4° C, durante 24 horas, após isso seu aspecto físico é analisado visualmente (PEREIRA, 2008).

4.7.7.11.1 Hiperlipemia tipo I

Na hiperlipemia tipo I o colesterol apresenta-se normal. O aspecto do soro é turvo, possui uma camada cremosa de quilomícrons na superfície, e a parte inferior é límpida. O lipoproteínograma em gel de poliacrilamida mostra presença massiva de quilomícrons, associada com a diminuição pouco relevante das outras frações (figura 21) (PEREIRA, 2008).

Figura 21: Hiperlipemia tipo I- Diagnóstico laboratorial

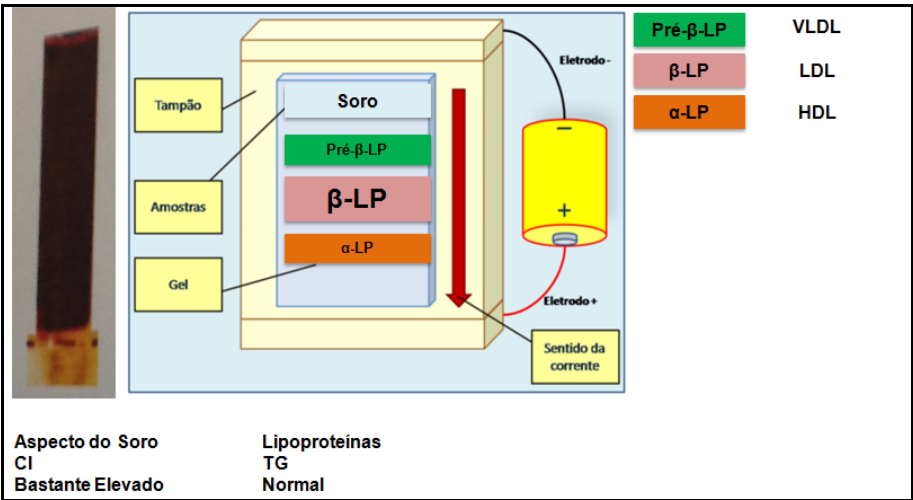


Fonte: Adaptado (http://creationwiki.org/pt/Eletroforese_em_gel);(PEREIRA,2008)

4.6.7.11.2 Hiperlipemia tipo IIa

O aspecto do soro é límpido após a separação, permanecendo assim após 24 horas a 4°C. O CL está aumentado (> 2800 mg/dl), na eletroforese em gel de poliacrilamida, encontramos um aumento da fração LDL(figura 22) (PEREIRA,2008).

Figura 22 : Hiperlipemia tipo IIa- Diagnostico laboratorial

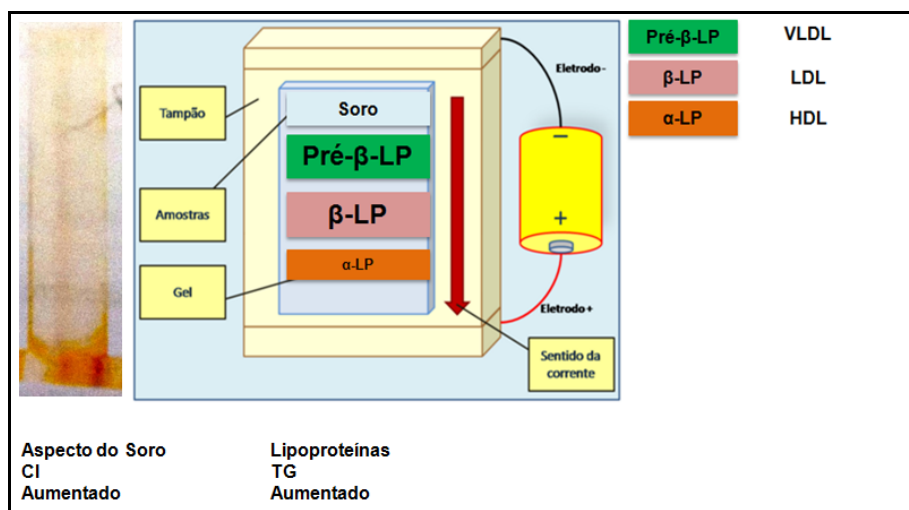


Fonte: Adaptado (http://creationwiki.org/pt/Eletroforese_em_gel);(PEREIRA,2008)

4.6.7.11.3 Hiperlipemia tipo IIb

O soro pode apresenta-se límpido ou turvo, porém não aparece a camada cremosa após 24 horas a 4°C. A hipercolesterolemia tem menor significado que no tipo IIa ; porém é acompanhada de uma hipertrigliceridemia ,em geral moderada, é muito variável. Na eletroforese em gel de poliacrilamida, encontramos um aumento de VLDL e LDL, porém a separação dessas frações é bastante clara (figura 23) (PEREIRA,2008).

Figura 23: Hiperlipemia tipo IIba - Diagnostico laboratorial(HL combinada).

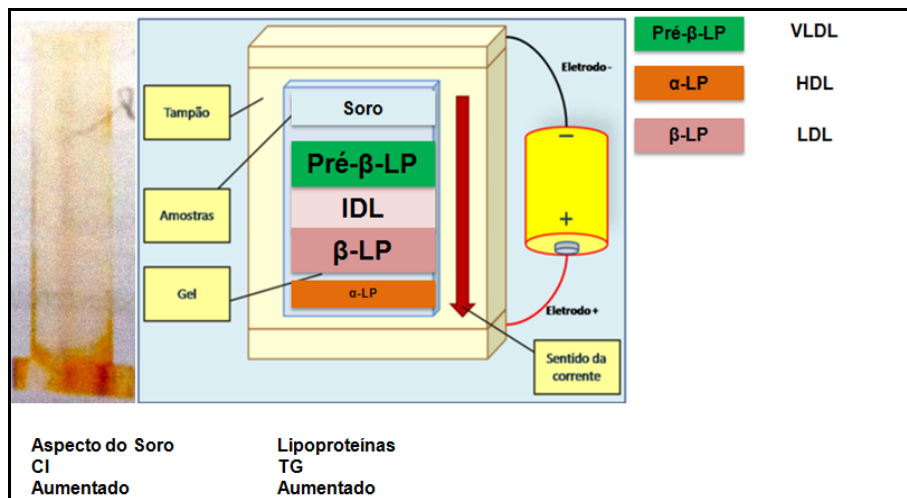


Fonte: Fonte: Adaptado (http://creationwiki.org/pt/Eletroforese_em_gel);(PEREIRA,2008)

4.6.7.11.4. Hiperlipemia tipo III

Nesta HL o soro apresenta na maioria das vezes turvo, com uma ligeira camada de quilomícrons, após 24 horas a 4°C. De igual modo ao tipo IIb observa-se um aumento associado de TG e CL. Em alguns casos podemos encontrar, por exemplo, CL de 10 g/L e TG de 20G/L ou mais. Na eletroforese é possível observar um excesso de IDL que migra entre Beta-LP e Pré-Beta-LP, formando uma fração única. Esta união das frações são características do tipo III e fecha o diagnostico em 95 % dos casos (figura 24) (PEREIRA, 2008).

Figura 24: Hiperlipemia tipo III- Diagnostico laboratorial (Beta Larga ou grande beta)

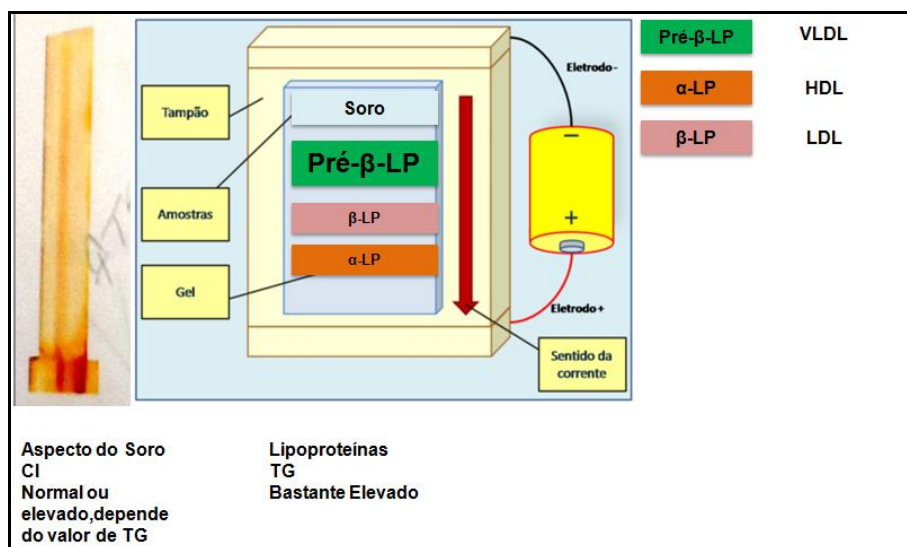


Fonte: Adaptado (http://creationwiki.org/pt/Eletroforese_em_gel);(PEREIRA,2008)

4.6.7.11.5 Hiperlipemia tipo IV

O aspecto do soro pode apresentar-se turvo ou lactescente, dependendo da sobrecarga lipídica; após 24 horas a 4° C ele torna-se turvo. Os TG podem alcançar até 10 g/l o CL em geral é normal, aumentando apenas moderadamente quando os TG estão muito elevados. Na eletroforese encontramos uma elevação isolada das pré-beta-LP com diminuição das outras frações(figura 25) (PEREIRA,2008).

Figura 25:Hiperlipemia tipo IV-Diagnostico laboratorial (Hipertrigliceridemia Mista)

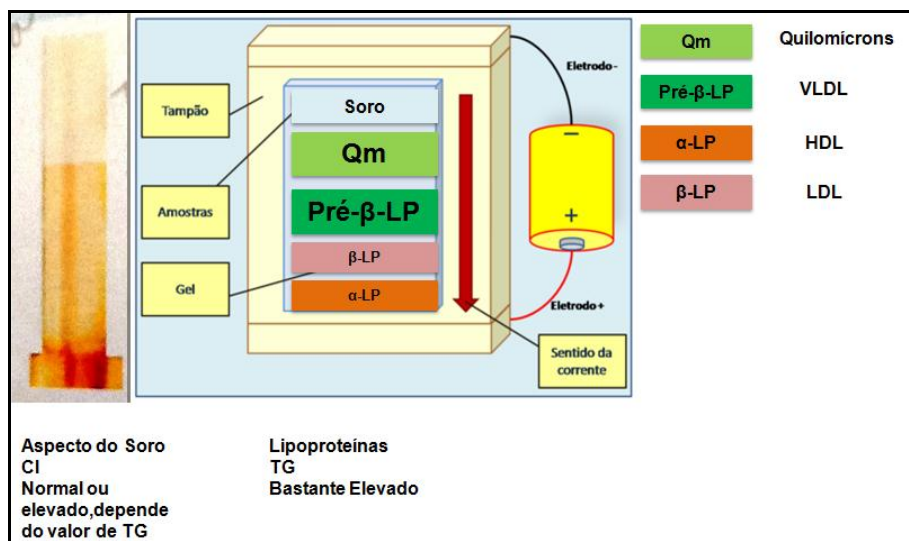


Fonte: Adaptado (http://creationwiki.org/pt/Eletroforese_em_gel);(PEREIRA,2008)

4.6.7.11.6 Hiperlipemia tipo V

O soro inicialmente é turvo, após 24 horas a 4°C, é possível observar uma camada superior de quilomícrons com a parte inferior turva, devido à presença massiva de TG. O CL pode estar normal ou aumentado, dependendo da trigliceridemia. Na eletroforese encontramos um aumento dos quilomícrons e da fração pré-beta-LP, com diminuição das outras frações (figura 26) (PEREIRA, 2008).

Figura 26: Hiperlipemia tipo V- Diagnostico laboratorial (Hipertrigliceridemia Mista)



Fonte: Adaptado (http://creationwiki.org/pt/Eletroforese_em_gel);(PEREIRA,2008)

4.6.8 Significado clínico do perfil lipídico

A tabela 1 expõem os valores de referência dos lipídeos para adultos acima de 20 anos, esses valores citados constam na V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2013.

Tabela 1: Valores referenciais do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos

Lipídeos	Valores (mg/dl)	Categoria
CT	< 200	Desejável
	200-239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL-c	< 100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto
HDL-c	> 60	Desejável
	< 40	Baixo
TG	<150	Desejável
	150-200	Limítrofe
	200-499	Alto
	≥ 500	Muito alto
Colesterol não-HDL	< 130	Ótimo
	130-159	Desejável
	160-189	Alto

Fonte: (XAVIER et al.,2013 p.3)

4.6.8.1 Colesterol total

As variações fisiológicas do aumento do colesterol estão relacionadas com a dieta, idade, sexo e gravidez (especialmente no 5º mês de gestação ou após o parto). As situações clínicas onde ocorre hipercolesterolemia incluem icterícia obstrutiva, aterosclerose, hipercolesterolemia IIa, IIb , III, síndrome nefrótica e diabetes (PEREIRA, 2008).

4.6.8.2 Triglicerídeos

Os valores de triglicerídeos apresentam-se aumentados nas hiperlipemias tipo I, IV e V e com menor intensidade nas HL tipo IIb e III (PEREIRA,2008). Indivíduos com níveis de triglicerídeos elevados (>200mg/dl) apresentam um maior risco para as complicações cardiovasculares, principalmente quando associados ao diabetes (SAÚDE, 2010). Além da doença cardiovascular, a elevação do TG pode ser a causa da pancreatite aguda, especialmente quando seus níveis excedem 1000 mg/dl (DINIZ; ANDRADE; BANDEIRA, 2008).

4.6.8.3 HDL-c

Os valores elevados de HDL estão presentes no alcoolismo, cirrose biliar (primária), hepatite crônica, hiper- α -lipoproteinemia familiar. O uso de alguns fármacos também é responsável por essa elevação, como exemplos podemos citar o ácido nicotínico, ciclofenil, cimetidina, estrógenos, fenitoína, hidrocarbonetos clorados, lovastatina e terbutalina. Os valores reduzidos de HDL estão presentes, na arteriosclerose, colestase, coronariopatia, diabetes mellitus, doença de Tangier, doença renal, hepatopatia, hipercolesterolemia hiperlipoproteinemia tipo IV, hipertrigliceridemia, hipolipoproteinemia, após infarto do miocárdio, fumo, obesidade e sedentarismo. Além de drogas como esteroides, androgênios, progestágenos, anabolizantes, tiazídicos, bloqueadores β -adrenérgicos, neomicina e anti-hipertensivos. Nas infecções bacterianas e infecções virais esse quadro também pode ocorrer (MOTTA, 2009). Existe uma relação inversa entre os níveis de HDL e as doenças cardiovasculares. , quando os valores de HDL-c são inferiores a 40mg/dl nos homens, 50mg/dl nas mulheres, constitui-se um fator de risco importante para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares (SOUZA, 2013)

4.6.8.4 LDL-c

Os valores de LDL encontram-se aumentados nos casos de anorexia nervosa, diabetes mellitus, disglobulinemia, doença de Cushing, gravidez, hepatopatia, hiperlipoproteinemia do tipo II, insuficiência renal e porfiria. As drogas que elevam o metabolismo dessa lipoproteína incluem androgênios, anticoncepcionais orais, catecolaminas, corticosteroides glicogênicos e diuréticos. Os valores de LDL encontram-se reduzidos em arteriosclerose, doença articular inflamatória, doença pulmonar, estresse, hiperlipoproteinemia tipo I, hipertireoidismo, hipoalbuminemia, mieloma múltiplo e síndrome de Reye. As drogas que aumentam o catabolismo das LDL incluem ácido nicotínico, clofibrato, colestiramina, estrogênios, neomicina, probucol e tiroxina (MOTTA, 2009).

4.6.8.5 Frações de LDL-c

Ocorre o aumento das LDL 1 e 2 em casos de hipercolesterolemia. A elevação das subfrações LDL de 3 a 7 aumentam em até três vezes o risco de doença cardiovascular (SOUZA, 2013).

4.6.8.6 Lipoproteína (a*)

É uma partícula lipoproteica com estrutura similar a LDL. Ambas têm como maior constituinte proteico a ApoB-100. Por apresentar homologia estrutural com o plasminogênio, bem como com a LDL, inúmeras pesquisas mostraram a influência pró-aterogênicas e pró-trombóticas da Lp (a*); estudos indicam que a Lp (a*) inibe competitivamente a ação do plasminogênio e possibilita assim o disparo dos efeitos aterogênicos. Elevados níveis desta lipoproteína estão associados com o aumento de doenças arteri coronarianas prematuras (<55 anos de idade), doenças cerebrovasculares, infarto agudo do miocárdio com histórico familiar de hipercolesterolemia (MOTTA, 2009). Os valores de referência para a lipoproteína(a*) (mg/dL) : homens 2,2 a 50, mulheres 2,1 a 57.

4.6.8.7 Apoproteína A-I

É a principal constituinte das lipoproteínas antiaterogênicas (HDL). A diminuição de ApoA-I é um indicador do aumento de risco cardiovascular. Esta apoproteína é também responsável pela eliminação insuficiente de colesterol tissular por via hepática. Existem várias causas que podem originar redução da concentração dessa apoproteína, como a insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, doenças hepatocelulares, tireoides, tratamento com corticoides, dietas ricas em carboidratos e tabagismo. Alguns medicamentos como os derivados de lovastatina e fibratos, ácido nicotínico, hidrocarbonetos clorados e fenitoína elevam (MOTTA, 2009).

4.6.8.8 Apoproteína B

A formação da placa aterosclerótica é favorecida, quando a concentração de ApoB encontra-se aumentada. O aumento de ApoB é o melhor índice para o estudo de risco cardiovascular, principalmente, em presença de valores normais de colesterol (MOTTA, 2009). Vários estudos clínicos prospectivos têm demonstrado que a ApoB é o LDL-c, mostram-se equivalentes na predição de risco (XAVIER et al., 2013). Valores aumentados da apoB são encontrados nas hiperlipoproteínemias dos tipos IIa, IIb e V, doença coronariana do jovem, diabetes, hipotireoidismo, insuficiência renal e síndrome nefrótica, doença hepática celular ou colestática, cushing, disglobulinemia, gravidez, porfiria, anorexia nervosa, hipercalcemia infantil, esfingolipidoses, estresse emocional, dietas ricas em carboidratos, contraceptivos orais, abuso do álcool, progestinas, esteroides anabólicos, glicocorticóides, catecolaminas, β -bloqueadores e diuréticos (MOTTA, 2009).

4.7. Terapêuticas das hiperlipemias

O tratamento das hiperlipemias divide-se em duas categorias: terapia não medicamentosa e a terapia medicamentosa, onde a meta é reduzir as concentrações séricas lipídicas, como também evitar a acumulação destas nas artérias, contribuindo na prevenção da doença aterosclerótica e consequentemente das doenças cardiovasculares (GRILO, 2012).

4.7.1 Tratamento não medicamentoso das hiperlipemias

O primeiro passo para o tratamento não medicamentoso é a adoção de uma dieta equilibrada e a correção do estilo de vida. As práticas como exercícios físicos, perda de peso, retirada do álcool e tabaco, contribui de forma significativa para diminuir níveis lipídicos como também os riscos cardiovasculares (Xavier et al., 2013). Os níveis de TG e CL são diretamente proporcionais ao consumo de alimentos ricos em ácidos graxos saturados, gordura trans, colesterol e carboidratos. Sabendo disto é importante fazer uma seleção desses alimentos e introduzir a dieta alimentos saudáveis como os ácidos graxos poli e monoinsaturados, legumes, verduras, frutas e cereais (BERTOLAMI; BERTOLAMI, 2013).

Para isto é importante o acompanhamento de nutricionista que oriente o indivíduo de como selecionar os alimentos, qual a quantidade a ser consumido, modo de preparo, bem como das possíveis substituições dos alimentos (XAVIER et al.,2013).As principais recomendações dietéticas são apresentadas no Quando 6.

Quando 6: Recomendações dietéticas para portadores de hipercolesterolemia

Alimentos	Preferir	Consumir com moderação	Ocasionalmente em pouca quantidade
Cereal	Grãos integrais	Pão refinado, arroz e massas, biscoitos, cereais açucarados	Pães doces, bolos, tortas
Vegetais	Vegetais crus e cozidos		Vegetais preparados na manteiga ou creme
Legumes	Todos, incluindo soja		
Frutas	Frescas ou congeladas	Frutas secas, geleia, compotas, sorvetes	
Doces e adoçantes	Adoçantes não calóricos	Mel, chocolates, doces	Bolos e sorvetes
Carnes e peixes	Peixe magro e oleoso, frango sem a pele	Cortes de carne bovina magra, carne de porco, frutos do mar	Salsichas, salames, toucinho, costelas, vísceras
Alimentos lácteos e ovos	Leite e iogurte desnatados, clara de ovos	Leite semidesnatado, queijos brancos e derivados magros	Queijos amarelos e cremosos, gema de ovo, leite e iogurte integrais
Molhos para temperar e cozinhar	Vinagre, ketchup, mostarda, molhos sem gordura	Óleos vegetais, margarinas leves, molhos de salada, maionese	Manteiga, margarinas sólidas, gorduras de porco e trans, óleo de coco
Nozes e sementes		Todas	Coco
Preparo dos alimentos	Grelhados, cozidos e no vapor	Assados e refogados	Fritos

Fonte: (XAVIER et al.,2013 p.10)

4.7.2 Tratamento medicamentoso das hiperlipemias

Os medicamentos disponíveis para o tratamento das hiperlipemias possuem uma ação preferencial predominante. Existem os que têm ação predominantemente sobre o colesterol , e os agem principalmente sobre os triglicerídeos . Porém é possível observar que todos podem influir sobre todo o perfil lipídico. Os que têm ação preferencial sobre o LDL-c são as estatinas, as resinas que se ligam aos sais biliares (colestipol, colesevelam e colestiramina,

sendo que apenas esta última é disponível no Brasil) e as que reduzem a absorção intestinal de colesterol (ezetimiba). Os que diminuem preferencialmente os triglicerídeos são a niacina (ácido nicotínico), os fibratos e o óleo de peixe (rico em ácidos graxos ômega-3) (BERTOLAMI; BERTOLAMI, 2013)

4.7.2.1 Estatinas

As estatinas atuam em uma etapa anterior e limitante da via metabólica da síntese de colesterol. Agem como inibidores específicos, reversíveis, competitivos e dose-dependente da enzima HMG-CoA redutase hepática, enzima responsável pela conversão da HMG-CoA a mavalonato, um precursor importante para a síntese do colesterol (GRILO, 2012). Havendo menos colesterol disponível para as funções celulares, as células abrem novos receptores de membrana (receptores B/E) que irão captar maior número de partículas de LDL e de VLDL da circulação, levando à redução das taxas séricas de colesterol e dos triglicerídeos (embora estes últimos sejam menos afetados pelas estatinas) (BERTOLAMI; BERTOLAMI, 2013). Assim, a ação das estatinas pode potencialmente influenciar todo o conjunto das lipoproteínas circulantes que interagem com o LDL-R, como a LDL, a VLDL e remanescentes de quilomícrons (XAVIER ET AL, 2013).

As Estatinas são indicadas para o tratamento da hipercolesterolemia comum, hipercolesterolemia familiar (forma heterozigótica ou combinada familiar), da hiperlipidemia mista e das hiperlipemias secundárias. As Estatinas dependendo da dose, pode reduzir o LDL-c plasmático numa proporção de 20 a 45% (GRILO, 2012). No Brasil dispomos de lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina e rosuvastatina (BERTOLAMI; BERTOLAMI, 2013)

4.7.2.2 Resinas

As resinas atuam por troca iônica, trocando o íon cloreto por ácidos biliares negativamente carregados. Dessa forma, sequestram os ácidos biliares do intestino impedindo sua recirculação entero-hepática. Como as resinas não são absorvidas, a excreção de ácidos biliares aumenta de 3 a 15 vezes. A inibição do retorno de ácidos biliares ao fígado resulta num aumento na conversão hepática de colesterol em ácidos biliares e como consequência

ocorre redução na disponibilidade de colesterol nos hepatócitos. A perda de ácidos biliares, leva ao aumento compensatório do número de receptores hepáticos de LDL-c e à indução da atividade da HMG-CoA redutase, como mecanismo compensatório da perda de colesterol. Assim, o conteúdo de colesterol no hepatócito é restaurado pelo aumento na captação de LDL-c plasmático e pelo aumento da síntese do colesterol. Entretanto o aumento da síntese de colesterol compensa parcialmente a redução de LDL-c plasmático. Se um inibidor de HMG-CoA redutase é adicionado, há maior redução de colesterol intracelular queda aditiva de LDL-c (Rang et al., 2007).

Três resinas foram desenvolvidas: a colestiramina, o colestipol e o colesevelam. No entanto, no Brasil, somente a colestiramina está disponível. A redução do LDL-c é dose-dependente e pode variar de 5% a 30% nas doses de 4-24 g/dia (XAVIER et al, 2013).

4.7.2.3 Ezetimiba

A ezetimiba inibe a absorção de colesterol na borda em escova do intestino delgado, atuando seletivamente nos receptores Niemann-Pick C1-like protein 1, inibindo assim a absorção e o transporte do colesterol. A inibição da absorção de colesterol, em grande parte do colesterol biliar, leva à diminuição dos níveis de colesterol hepático. E estimula a síntese de LDL-R, com consequente redução do nível plasmático de LDL-c, essa redução ocorre na proporção de 10% a 25% (XAVIER et al, 2013).

4.7.2.4 Niacina

A niacina atua no tecido adiposo periférico, leucócitos e células de Langerhans, por de uma interação com um receptor específico, acoplado à proteína G, o GPR109A. A ativação da GPR109A inibe as lipases hormônio-sensível nos adipócitos, e dessa forma diminui a liberação de AGL na circulação. Em paralelo, a niacina inibe a atividade da enzima diacilglicerol-aciltransferase-2 (DGAT-2) nos microsomos dos hepatócitos e, assim, a síntese hepática de TG. O resultado destas ações é uma menor disponibilidade de TG intra-hepático e, por consequência, o aumento no catabolismo de ApoB e menor secreção de VLDL e LDL. Indiretamente, ocorrem redução da Lp (a) (-26%) e aumento do HDL-C em até 30% (XAVIER et al, 2013).

4.7.2.5 Fibratos

Apesar do mecanismo de ação dos fibratos não estar completamente elucidado, eles apresentam dois mecanismos farmacológicos principais: redução da síntese hepática de triglicerídeos, pela inibição parcial da ação da lipólise periférica e do fluxo de ácidos graxos para o fígado e aumento no catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídeos, devido à estimulação da lipoproteína lipase. Outra ação importante dos fibratos, que tem sido cada vez mais ressaltada, é a ativação dos receptores nucleares conhecidos como PPAR (Peroxisome Proliferator Activator Receptor). Estes receptores estão associados à regulação de genes responsáveis pelo metabolismo lipídico. A ação dos fibratos se localiza predominantemente no fígado, promovendo a ativação do PPAR-alfa, este por sua vez, ocasiona redução da ApoC-III, que é a apoproteína inibidora da lipoproteína lipase. Fibratos proporcionam ainda aumento das apoproteínas A-I e A-II, fato que possivelmente contribui na elevação do HDL-c ocasionado por estes fármacos. Os fibratos são bastante eficazes no tratamento da hipertrigliceridemia, reduzindo os triglicerídeos em cerca de 30% a 45% e aumentando o HDL-c próximo de 10% a 25% (BERTOLAMI; BERTOLAMI, 2013).

4.7.2.6 Ácidos graxos ômega 3

Ácidos graxos ômega-3 (ω -3) são poli-insaturados derivados do óleo de peixes, de certas plantas e nozes. O óleo de peixe contém tanto o ácido docosa-hexaenoico (DHA) quanto o ácido eicosapentaenoico (EPA). Os óleos de origem vegetal contêm predominantemente o ácido alfa-linolênico (ALA). Estes óleos em altas doses (4 a 10g ao dia) reduzem os TG e aumentam discretamente o HDL-c (XAVIER et al, 2013). O ômega-3 apresenta ainda efeito antiagregante plaquetário (BERTOLAMI; BERTOLAMI, 2013).

4.7.3.1 Novos fármacos

4.7.3.1 Inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP)

A CETP é responsável pela transferência de ésteres de colesterol da HDL para lipoproteínas que contêm ApoB, em uma troca equimolar por triglicerídeos . Como é previsível, a inibição da CETP aumenta a concentração de colesterol na HDL, e diminui nas lipoproteínas que contêm ApoB, incluindo VLDL e LDL (XAVIE et al,2013).

4.7.3.1.2 Inibidor da microsomal transfer protein (MTP)

A proteína de transferência microssomal de triglicerídeos (MTP) é responsável pela transferência de triglicerídeos para a apoproteína B, nos hepatócitos durante a síntese de VLDL. Assim, a inibição farmacológica da MTP é uma estratégia potencial para redução dos níveis de colesterol e triglicerídeos plasmáticos. (XAVIE et al,2013).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho buscou ressaltar a importância de estabelecer precocemente o diagnóstico das hiperlipemias, possibilitando a adoção de medidas terapêuticas eficientes para minimizar os seus efeitos.

Diante das perspectivas analisadas observa-se que ainda é necessária uma realização constante de estudos, em busca de métodos que possibilitem um maior acesso da população, para o diagnóstico e o acompanhamento dos níveis lipídicos. Para isto os critérios de diagnóstico são revisados periodicamente por órgãos da saúde e as associações especializadas nas HL, das quais podemos citar a Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, o Ministério da Saúde e Organização Mundial de Saúde.

No Brasil, o exame mais utilizado para diagnóstico ainda é determinação do perfil lipídico, por métodos químicos ou enzimático-colorimétricos, por serem métodos de baixo custo. Já a determinação genética ou através de técnicas mais modernas como HPLC, espectroscopia de massas, são técnicas pouco utilizadas na rotina dos laboratórios, visto que sua utilização carece equipamentos de alto custo. Métodos simples que permitem a detecção rápida tem se mostrado promissores, porém ainda são caros para a população em geral .

A partir dos conhecimentos adquiridos, entende-se a importância dos profissionais de saúde no diagnóstico e monitoramento e tratamento das HL, assim como a necessidade de uma análise crítica da clínica do paciente, associada a exames que possuem sensibilidade e especificidade para detectá-la e monitorá-la.

Visto que a detecção precoce pode prevenir de forma considerável a ocorrência de doenças cardiovasculares, pois o risco destas doenças é diretamente proporcional à concentração do colesterol sérico.

As alternativas farmacológicas tem se alargado em decorrência dos anos, porém ainda se trata de um desafio, visto que, sua eficácia está diretamente interligada com os fatores de risco e a mudança nos estilo de vida. Por isso, destaca-se a importância de hábitos de vida mais saudáveis, com a inclusão de alimentos menos aterogênicos, além da adoção diária do exercício físico, principalmente para portadores da HL.

REFERÊNCIAS

- ABELL, L. L., et al. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. **The Journal of Biological Chemistry**, 195, p. 357-366, 1952.
- ADIELS, M. et al. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. **Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology**, v.28, n.7, p. 1225-1236, 2008.
- AHMADRAJI, T.; KILLARD, A. J. The evolution of selective analyses of HDL and LDL cholesterol in clinical and point of care testing. **This Journal Is The Royal Society Of Chemistry**. England, p. 3612-3625, 2013.
- ALCÂNTARA N. et al. Fatores associados à dislipidemia em crianças e adolescentes de escolas públicas de Salvador, Bahia. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Salvador, p.335-345, 2012.
- ALMEIDA, G. P. L.; FERREIRA-LOPES, H. Impacto da hipertensão arterial sistêmica sobre o risco cardiovascular: Interações com os demais fatores de risco ateroscleróticos. **Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão: HIPERTENSÃO**, São Paulo, v. 6, p.123-157, 2003.
- ALTMANN S. W. et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. **Science** ,v.303, p.1201-1204, 2004.
- ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES. **Therapy for diabetes mellitus and relates disorders**. 5. ed., 2009.
- BAYNES, J. W.; DOMINICZAK, M. H. **Bioquímica médica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- BENNINGTON, J. L. **Diccionario enciclopédico del laboratorio clínico**. España: Médica Panamericana, 1535 p., 2000.
- BERTOLAMI M. C ; BERTOLAMI V. A. hipercolesterolemia e as demais hiperlipidemias. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 43, p.112-121, 1986.
- BIOTÉCNICA. **Colesterol HDL direto**. 2011. Disponível em: <<http://blogbiotecnica.ind.br/blog/2011/04/colesterol-hdl-direto/>>. Acesso em: 08 ago. 2014.
- BONGIOVANNI, C. et al. An electrochemical multienzymatic biosensor for determination of cholesterol. **Bioelectrochemistry**, v.54, n.1, p.17–22, 2001.
- BROTEL, T. E. A. et al. Doenças Cardiovasculares: Causas e prevenção. **Revista Brasileira Clínica Terapêutica**, v. 3, p.87-90, 2000.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Eds.). **Goodman & Gilman's – The Pharmacological Basis of Therapeutics**. Editora McGraw-Hill, 11^a ed. 2006.

CALMARZAA, P. C.; MURILLO, F. C. Protocolo diagnóstico de las dislipidemias. **Medicine**, Zaragoza, v. 40, n. 11, p.2424-2428, 2013.

CAON, L. S.; TAVARES, R. G. **Comparação de duas metodologias para Determinação de Colesterol HDL: Método Direto Versus Método por Precipitação**. NewsLab, Rio Grande do Sul, 119 ed., p.100-106, 2013.

CARDOSO, M. A. A. **Relação entre as Apolipoproteínas (a) e A e Doença Cardiovascular**. 2011. 60 f. Dissertação (Mestrado) - Curso Em de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2011.

CASTRO, F. S. C. L. de et al. Plasmaférese como modalidade terapêutica na pancreatite aguda por hipertrigliceridemia. **Revista brasileira de . terapia. intensiva** [online]., 2012, vol.24, n.3, pp. 302-307., 2012. ISSN 0103-507X. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2012000300015>

CIVEIRA, F. Hipertrigliceridemias primarias. **Documento de Consenso Semergen-seen-sea: Atención conjunta al paciente con hipertrigliceridemia**, Madrid, v. 1, p.55-59, 2011.

DINIZ, E. T.; ANDRADE, L. D. de; BANDEIRA, F. Como Diagnosticar e Tratar Dislipidemia. **Revista Brasileira de Medicina Pediatria Moderna**, São Paulo, p.38-48, 2008.

EATON, C. B. et al. Hyperlipidemia. Primary Care: Clinics in Office Practice, USA, v.9, n.6, p.1027-1055, 2005.

ERICHSEN E. S. et al. **Medicina Laboratorial para o Clínico**. Belo Horizonte: Coopmed, 2009.

EWALD, N. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. **Clinical Lipidology**, London, v. 8, p.587-594, out. 2013.

FANG, C; HE, J; CHEN, Z. A disposable amperometric biosensor for determining total cholesterol in whole blood. **Sensors and actuators B: Chemical**, p. 445-550, 2011.

FERNANDES, R. A. et al. Prevalência de dislipidemia em indivíduos fisicamente ativos durante a infância, adolescência e idade adulta. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.97, n. 4, 2011.

FRANCA, E. de ; ALVES, J. G. B. Dislipidemia entre crianças e adolescentes de Pernambuco. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.87, n.6, p. 722-727, 2006.

GANFORNINA , M. D. et al. Apolipoprotein D is involved in the mechanisms regulating protection from oxidative stress. **Aging Cell** ,v. 7 , p.506 – 515 , 2008.

GASPAR, C. H. **Preparação caracterização de nanocompósitos de nanopartículas metálicas com proteínas e suas aplicações em biossensores.** 2010. 39 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Microelectrónica e Nanotecnologias) – Faculdade de Ciências eTecnologias, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2010.

GOLAN, D. E. et al. **A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GOLDSTEIN J. L; HOBBS H, BROWN M. S. Familial Hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. **The metabolic and molecular bases of inherited disease.** 7ª ed. New York: McGraw-Hill; p.1981-2030, 1995.

GOTODA, T. et al. Diagnosis and Management of Type I and Type V Hyperlipoproteinemia. **Journal of Atherosclerosis and Trombosis.** Japan, p. 1-11. 28 jul. 2011.

GRILO, M. J. C. **Terapêutica Farmacológica Das Dislipidémias: Questões Actuais e Consequências a Longo Prazo.** 2012. 65 f. Dissertação (Mestrado) - Em Ciências Farmacêuticas., Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2012.

IRSHAD, M.; DUBEY, R. Apolipoproteins and their role in different clinical conditions: An overview. **Indian Journal Of Biochemistry & Biophysics.** Indian, p. 73-80. abr., 2005.

IZAR, M. C. O.; FONSECA, M. I. H.; FONSECA, F. A. H. Dislipidemias. **Revista Brasileira de Medicina,** Brasil, v. 68, p.59-73, 2011.

IZQUIERDO, E. S.; BERGOGLIO, M. T.; FERNÁNDEZ, A. J. Hiperlipidemias secundarias. **Medicine,** Valencia, v. 38, n. 08, p.1137-1144, 2012.

KEARNEY P.M. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. **Lancet,** v. 365, p. 217-223, 2005.

KHULLAR, M. (Ed.). **Genetics and pathophysiology of essential hypertension.** Croatia: Intech, 2012. 246 p.

KNOTT, T.J. et al. Human apoprotein B: Structure of carboxyl terminal domains, sites of gene expression and chromosomal localization. **Science,** [S.I.], v. 230,n.4721 , p.37-43, 1985.

LABTEST (Minas Gerais). **Determinação do LDL.** 2011. Disponível em: <<http://www.labtest.com.br/publicacoes/publicacoeslabtest>>. Acesso em: 08 ago. 2014.

LABTEST (Minas Gerais). **Revisitando os lipídeos e as lipoproteínas.** 2003. Disponível em: <file:///C:/Users/Junior/Downloads/Revisitando_os_Lipídeos_e_as_Lipoproteinas1(6).pdf>. Acesso em: 08 ago. 2014.

LEANÇA, C. C. **O metabolismo de lipoproteínas e a sensibilidade à insulina são distintamente modulados em indivíduos saudáveis com concentração alta ou baixa de HDL-colesterol.** 2012. 106 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em:

<file:///C:/Users/Junior/Downloads/CamilaCanteiroLeanca+(1).unlocked.pdf>. Acesso em: 04 ago. 2014.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica**. 4. ed. São Paulo: Sarvier, 2007.

LEITÃO, F. R. G. **Estudo bioquímico e molecular de famílias com hipercolesterolemia familiar**. 2012. 129 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biologia Humana e Ambiente, Departamento de Departamento de Biologia Animal, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2012.

LIBBY, J. B. S. P. Atherosclerosis. In: LILLY, Leonard S. **Pathophysiology of Heart Disease**. 5. ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Business, 2011. Cap. 5. p. 113-134.

LIMA, J. C. C. As dislipidemias e suas avaliações laboratoriais. **Hiper Ativo**, Salvador, v. 6, p.133-137, 1999.

LOPES, M.; NOMURA, R. B. G.; YAMACITA, F. Y. Atenção farmacêutica ao paciente com dislipidemia. In: VI congresso multiprofissional em saúde, 6., 2012, Londrina. **Anais...** . Londrina: Edunifil, p. 47 - 49, 2012.

LUCENA, M. M. **Análise do Perfil lipídico e glicídico de pacientes do município de juazeirinho-PB**. 2012. 26 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba, Paraíba, 2014.

LUSIS, A. J. Genetic factors affecting blood lipoproteins: The candidate gene approach. J. **The Journal of Lipid Research...**, v.29, p.397-429,1988, 1988.

MAHLEY, Robert W..Apolipoprotein E: Cholesterol Transport Protein with Expanding Role in Cell Biology. **Science**, v. 240, p.622-630, 1988.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Técnicas de pesquisa: planejamento e execução de pesquisas, amostragens e técnicas de pesquisas, elaboração, análise e interpretação de dados**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2007.

MARTE, Ana. Paula.; SANTOS, Raul. Dias. Bases fisiopatológicas da dislipidemia e hipertensão arterial: Dislipidemia and hypertension: physicopatology. **Revista Brasileira de Hiperetensão**, São Paulo, v. 14, p.252-257, 2007. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/14-4/09-fisiopatologicas.pdf>>. Acesso em: 03 ago. 2014.

MARTÍN, S. V. et al. Hiperlipidemias primarias. **Medicine**, Valência, v. 19, n. 11, p.1130-1136, 2012.

MARTINEZ, T. L. R. **Condutas clínicas nas dislipidemias**. Belo Horizonte: Health,1997, 291p.

MBIOLOG DIAGNÓSTICOS (Brasil). **Colesterol total, Oxidase/Peroxidase**. 2011. Disponível em: <http://www.mbiolog.com.br/produtos/Colesterol_total_Cepa_vs_03_1.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2014.

MIERAS, M. P.; ALONSO, P. M.; GÓMEZ, P. C. Hiperlipidemias: conceito, clasificación y mecanismo etiopatogénico. Hiperlipidemias primarias. **Medicine**, v. 9, p.1089-1104, 2003.

MIJARES, Antonio. Hernández. Hipertrigliceridemias primarias. **Documento de Consenso Semergen-seen-sea: Atención conjunta al paciente con hipertrigliceridemia**, Madrid, v. 1, p.17-21, 2011.

MORAIS, Charles. Augusto. Santos.; OLIVEIRA, Samuel. Henrique. Vieira.; LIMA, Luciana. Moreira. Índices Lipídicos Tetraivalente (LTI) e Pentavalente (LPI) em Indivíduos Saudáveis Lipid. **Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 100, p.322-327, abr. 2013.

MOTTA, V. T. **Bioquímica Clínica**; Princípios e Interpretações. 5ª edição. São Paulo: Medbook, 2009. 400p.

NAVARRO, A. et al. Lifelong Expression of Apolipoprotein D in the Human Brainstem: Correlation with Reduced Age-Related Neurodegeneration. **Plos One**, v. 8, p.1-13, 2013.

NEVES, A. C. de O. **Espectroscopia no infravermelho próximo e métodos de calibração multivariada aplicados à determinação simultânea de parâmetros bioquímicos em plasma sanguíneo**. 2013. 109 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013.

OAKLEY, A J. et al. Molecular Dynamics Analysis of Apolipoprotein-D - Lipid Hydroperoxide Interactions: Mechanism for Selective Oxidation of Met-93. **Plos One**, v. 7, p.1-9, 2012.

OJOPI, E. P. B.; BERTONCINI, A. B.; DIAS NETO. E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 1, p.26-33, 2004.

OLIVEIRA, M. C. S. **Fundamentos teórico-práticos e protocolos de extração e de amplificação de dna por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase**. São Carlos: Embrapa Pecuária Sudeste, 2007. 43 p.

SAÚDE, Organização Mundial da. **Atlas de Doenças Cardíacas e Derrames**. Genebra: OMS, 2004.

PASQUALOTTO, K. R.; ALBERTON, D; FRIGERI, H. R. Diabetes mellitus e complicações. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**, vol.3, n.4, p. 134-145, 2012.

PATEL, R. C. et al . Probing the structure of the ligand binding cavity of lipocalins by fluorescence spectroscopy. **Protein Engineering** , v.10, p. 621 – 625, 1997.

PENNACCHIO, L. A.; RUBIN, E. M. Apolipoprotein A5: A newly identified gene impacting plasma triglyceride levels in humans and mice. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.23,n.4,p. 529-34, 2003.

PEREIRA, J. V. **Bioquímica Clínica**. 2ª. ed. João Pessoa: Universitátia-UFPB, 2008. 364 p.

PORTH, C.M. **Fisiopatologia**. 6ª ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2002. p. 905 – 923.

PROGRAM, National Cholesterol Education (Org.). **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on: Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)**. Estados Unidos: National Institutes Of Health, 2002.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 6ª ed Portugal: Churchill Livingstone, 2007.

RASHID S, WATANABE T, SAKAUE T, LEWIS GF. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglycerides enrichment and elevated hepatic lipase activity. **Clinical Biochemistry Clin Biochem**.36, v.36:, p.421-429, 2003.

RASSART, E. et al. Apolipoprotein D. **Biochimica et Biophysica Acta** , v. 1482 , p 185 –198, 2000.

HIPERTENSÃO, Sociedade Brasileira de. **Revista da Sociedade brasileira de hipertensão** São Paulo: Produção Gráfica e Editorial - Bg Cultural, v. 6, 2003.

RIBEIRO, Darcy. **Metabolismo dos Lipídios (Digestão das Gorduras)**. 2013. Disponível em: <<http://quimicaueaamarante.blogspot.com.br/2013/05/metabolismo-dos-lipidios-digestao-das.html>>. Acesso em: 10 set. 2014.

ROCHE, Químicos e Farmacêuticos S.A. (Brasil). **Accutrend Plus**. 2014. Disponível em: <http://www.roche.com.br/portal/roche-brazil/products_solutionsdiagnostics_pacientesmedicos_accutrendplus>. Acesso em: 02 set. 2014.

ROCHE. **Cholesterol CHOD-PAP**. Alemanha: Roche Diagnostics, 2000. 4 p.

ROESCHLAU P.; BERT E.; GRUBER W. Enzymatic determination of fatal cholesterol in serum. **Z Klin Chem Klin Biochem**, v. 12, p.226,1974.

ROSENSON, R. S.; FREEMAN, M.W; SAPERIA, G. M. **Lipoprotein Classification; metabolism; and role in Atherosclerosis**. 2012. Disponível em: <<http://firedrops.centelia.net/uptodate/contents/mobipreview.htm?17/45/18138/abstract/6>>. Acesso em: 29 jul. 2014.

SAEZ, L. R. (Ed.). **Pancreatitis: Tratamento e complicações**. Rijeka: Intech, 2012. 212 p.

SANTOS, M. C. B. et al. Hábitos e perfil socioeconômico do paciente aterosclerótico no Brasil. **Ciências Saúde**, Brasília, p.247-256, 2011. Disponível em:<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/periodicos/revista_ESCS_v22_n3_a07_habitos_perfil_socioeconomico.pdf>. Acesso em: 02 ago. 2014.

SANTOS, R. D. et al. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.99, n.2, p. 1-28, 2012.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE . **Linhas de cuidado: hipertensão arterial e diabetes**. Brasília: All Type Assessoria Editorial Ltda, 2010. 236 p.

SILVA, F. F.; ANDRADE, T. C. Comparação entre o LDL colesterol obtido pela fórmula de Friedewald e a dosagem sérica por método enzimático. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 10, p.95-100, dez. 2012.

SILVA, R. O. P.; LOPES, A. F.; FARIA, R. M. Eletroforese de proteínas séricas: interpretação e correlação clínica. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 2, p.116-122, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 77, supl. 3, p.1-48, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA METABOLOGIA, (Distrito Federal) (Org.). **Os hormônios o metabolismo e você**. 2013. Disponível em: <<http://www.endocrino.org.br/>>. Acesso em: 23 set. 2013.

SOTO, J. L. V. et al. PANCREATITIS AGUDA ASOCIADA A HIPERTRIGLICERIDEMIA. **Revista Médica de La Paz**, La Paz, p.32-35, 2009.

SOUZA, G. **Dislipidémias: Novos caminhos**. 2013. Disponível em: <<http://www.germanodesousa.com/page/doencas/article/dislipidemias/>>. Acesso em: 02 set. 2014.

SPOSITO A.C. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.88 p.1-18, 2007.

TEIXEIRA, L. S. **Estudos das propriedades ópticas dos complexos európio tetraciclina e suas aplicações na detecção de lipoproteínas**. 2010. 81 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Tecnologia Nuclear, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares Autarquia Associada à Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

TOÉ, T. **Razão triglicérideos / HDL-colesterol como preditor do perfil de subclasses de lipoproteínas**. 2007. 65 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

UNICAMP. **Lipoproteínas**. 2014. Disponível em: <<http://anatpat.unicamp.br/talipoproteina.html>>. Acesso em: 08 ago. 2014.

VOGT, M.; A. SKERRA. Bacterially produced apolipoproteinD binds progesterone and arachidonic acid, but not bilirubin or E-3M2H. **Journal of Molecular Recognitio**, v.14, p.79 – 86, 2001.

XAVIER, H.T. et al. **V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2013. 36 p.

YANES, J. M. M. Hiperlipidemias secundarias. Clasificaciones. Factores etiopatogénicos. Complicaciones. Valoración diagnóstica. **Medicine**, p.1242-1245, 2008.

ZAGO, A. S.; ZANESCO, A. Óxido nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 87, p.264-270, 2006.